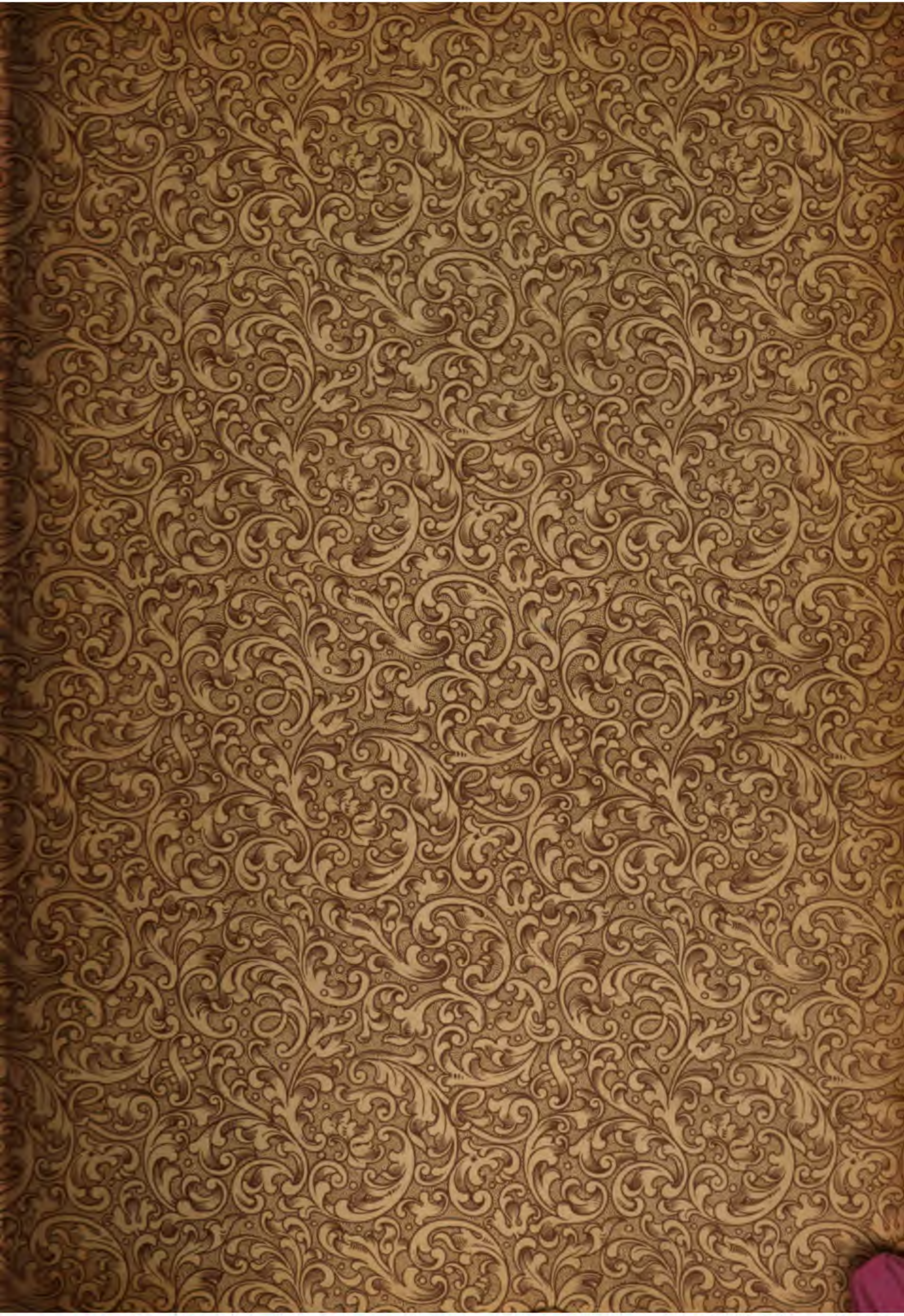


Klinische
Pathologie des Blutes

nebst einer

Methodik der Blutuntersuchungen

und

spezieller Pathologie und Therapie der Blutkrankheiten.

Von

Dr. Ernst Grawitz,

Professor an der Universität zu Berlin,
Dirigierender Arzt der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Charlottenburg.

Mit 17 Figuren im Text, 5 Tafeln in Farbendruck
und 3 Kurven.

Zweite vollständig neu bearbeitete und vermehrte Auflage.

Berlin 1902.
Verlag von Otto Enslin.
NW 6, Karlstraße 32.



Seinem Lehrer und Meister

Herrn

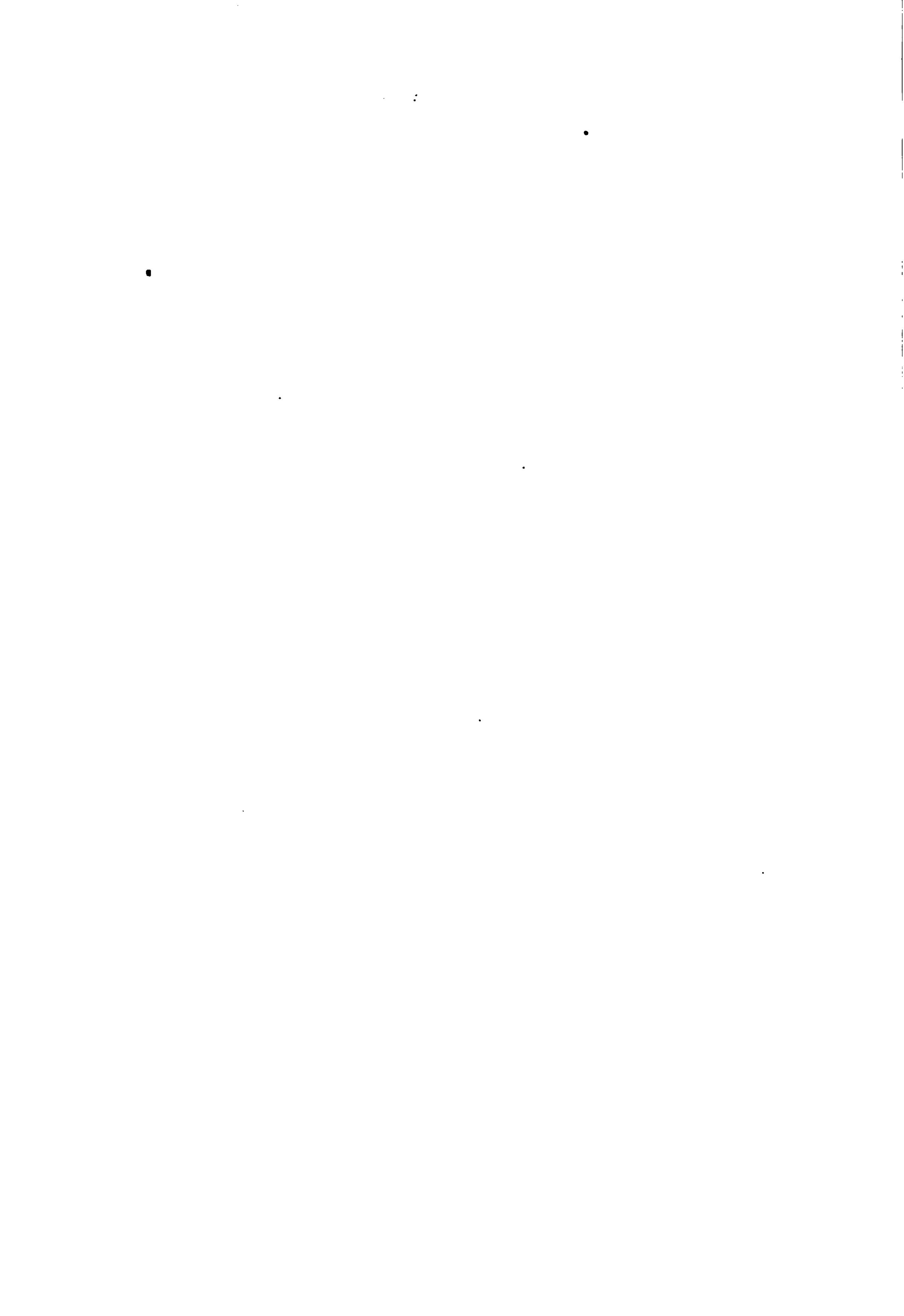
Geheimen Medizinalrat Professor Dr. C. Gerhardt

in dankbarer Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser.



Vorrede zur ersten Auflage.

Das vorliegende Werk soll eine gedrängte Übersicht über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse von den Veränderungen des Blutes in den verschiedenen Krankheitszuständen geben, da die grofse Zahl der an den verschiedensten Stellen deponierten Veröffentlichungen auf dem Gebiete der klinischen Hämatologie für den Fernerstehenden die Orientierung über dieses wichtige Gebiet nachgerade zu einer recht schwierigen macht.

Das Buch verdankt seine Entstehung einer bereits vor längerer Zeit von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Gerhardt, erhaltenen Anregung, die hämatologischen Beobachtungen, welche sich im Laufe der Jahre an dem reichen Krankenbestande der Klinik gewinnen liessen, in zusammenfassender Weise zu bearbeiten; es ist aus eigenen Erfahrungen am Krankenbette entstanden und berücksichtigt demgemäss in erster Linie den klinischen Standpunkt.

Die gerade in letzter Zeit zahlreich veröffentlichten Ergebnisse physiologischer und experimenteller Blutuntersuchungen sind, soweit sie für die menschliche Pathologie zu verwerten sind, naturgemäfs berücksichtigt worden, dagegen ist von einer eingehenden Besprechung der Technik einzelner Untersuchungsmethoden Abstand genommen, da dieselben neuerdings in allen Lehrbüchern und Kompendien der klinischen Diagnostik ausführlich beschrieben sind.

Der hier behandelte Stoff bringt es mit sich, dafs kaum in einem Kapitel über abgeschlossene Thatsachen berichtet werden kann; die Lehre vom Blute befindet sich vielmehr, trotz der fast überreichen Litteratur, in Bezug auf viele anatomische und klinische Fragen noch im Entwickelungsstadium, und ich habe mich daher bemüht, die verschiedenen Ansichten in den einzelnen Kapiteln objektiv zur Darstellung zu bringen.

Während der schon vor längerer Zeit begonnenen Niederschrift haben mir gerade die Lücken und Unsicherheiten in der Hämatologie

mancher Krankheitszustände Veranlassung gegeben, durch eigene Untersuchungen, die in einer Reihe von Publikationen an verschiedenen Stellen deponiert sind, die Ausfüllung dieser Lücken zu versuchen und sollte auch auf andere die hier gegebene Übersicht mit den vielen, noch zu lösenden Problemen eine ähnliche Anregung ausüben, so wäre der Zweck dieses Buches erfüllt.

Berlin, April 1896.

Der Verfasser.

Vorrede zur zweiten Auflage.

Die zweite Auflage bietet in den wichtigsten Teilen eine vollständig neue Bearbeitung des Buches dar. Der Grund hierfür liegt darin, dafs auf dem Gebiete der Blut-Pathologie gerade in den letzten Jahren eine ganz aufserordentliche Produktivität geherrscht hat, und wenn ich am Schlusse der Vorrede der ersten Auflage die Hoffnung aussprach, dafs meine damals veröffentlichte Übersicht über dieses Gebiet manchen zur Mitarbeiterschaft anregen dürfte, so glaube ich, dafs sich dies thatsächlich erfüllt hat. Die Fülle der Arbeiten, welche sich auf die Lehre vom Blute beziehen, ist eine so reichliche geworden, dafs es nicht möglich gewesen ist, jeden einzelnen kasuistischen Beitrag namentlich anzuführen, da hierdurch unzweifelhaft die Übersichtlichkeit des Materials gelitten haben würde, das schon ohnedem zu einem gegen die erste Auflage fast verdoppelten Umfange angeschwollen ist.

Die völlige Umarbeitung der Kapitel des zweiten und dritten Abschnittes hat ferner ihren Grund darin, dafs ich im Laufe der letzten Jahre an der grofsen Zahl von Kranken, welche das Charlottenburger Krankenhaus darbietet, nicht nur klinische, sondern vorzugsweise auch histologische Untersuchungen ausgeführt habe, welche ich bisher nicht veröffentlicht habe.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen an den Zellen des Blutes, des Knochenmarkes und anderer Gewebe sind in diesem Buche bei den verschiedenen Kapiteln verwertet worden, und es ist infolgedessen die Lehre von der physiologischen Blutbildung und von den pathologischen Veränderungen der Blutzellen in einheitlicher und — wie ich glaube — einfacherer Weise als bisher durchgeführt worden.

Die Einteilung des umfangreichen Materials ist dieselbe geblieben, wie bei der ersten Auflage, da mir von verschiedensten Seiten die gute Übersichtlichkeit derselben gerühmt worden ist. Dagegen habe ich den physiologischen und klinischen Abschnitten eine Methodik der Blutuntersuchungen vorangeschickt und auf vielseitigen Wunsch aus den

Kreisen der praktischen Ärzte eine spezielle Pathologie und Therapie der sogenannten Blutkrankheiten hinzugefügt.

Durch die beigefügten Abbildungen der Blut- und Knochenmarkszellen, welche von dem wissenschaftlichen Maler, Herrn O. Haase, mit grofsem Verständnis streng nach der Natur, d. h. nach den frischen und gefärbten Präparaten im mikroskopischen Bilde gemalt sind, hoffe ich, einen erheblichen Teil zur Verständigung auf dem sehr komplizierten Gebiete der Bluthistologie beizutragen. Ich bin Herrn Haase für die vortreffliche Ausführung dieser Bilder zu Dank verpflichtet, nicht minder aber der Verlagsbuchhandlung, welche in bewährter Liberalität diese wertvolle Ausstattung des Buches ermöglicht hat.

Charlottenburg, Februar 1902.

Der Verfasser.

Inhaltsübersicht.

I. Teil.

II. Teil.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Physiologie des Blutes. 45—132

IV. Kapitel.

Physiologische Veränderungen der Blutmischung 47—53

V. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch chemisch-physikalische Einflüsse. 54—59

VI. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch vasomotorische Einflüsse. 60—65

VII. Kapitel.

Die Bildung der roten Blutzellen. 66—77

III. Teil.

Seite

Die anämischen Zustände. 133—401

XII. Kapitel.

Über Anämien im allgemeinen. 135—191

XIII. Kapitel.

Die progressive perniciöse Anämie. 192—262

XIV. Kapitel.

Die Chlorose.

XV. Kapitel.

Die Leukämie.

XVI. Kapitel.

Die Pseudoleukämie.

IV. Teil.

Das Verhalten des Blutes bei Allgemeinerkrankungen sowie bei den Krankheiten der verschiedenen Organe.

XVII. Kapitel.

Hämocytolyse.

XVIII. Kapitel.

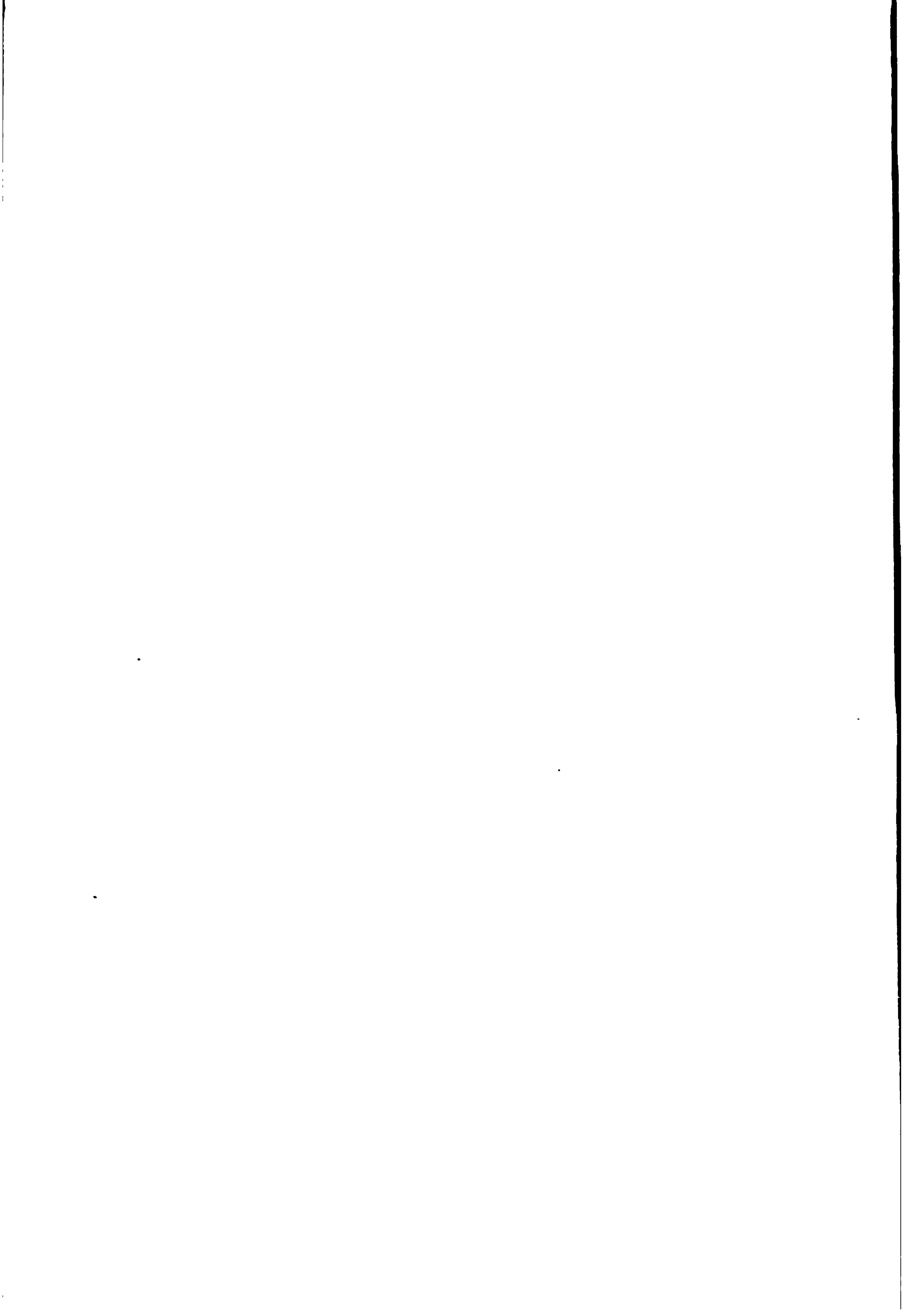
Das Blut bei Konstitutionskrankheiten.

XIX. Kapitel.

Krankheiten des Verdauungsapparates.

I. Teil.

Die Methoden der Blutuntersuchungen.



I. Kapitel.

Die Zwecke klinischer Blutuntersuchungen und ihre Bedeutung für die allgemeine Pathologie.

Die Untersuchungen am Blute des Lebenden haben seit Alters ein besonderes Interesse für Physiologen und Kliniker gehabt, weil dieses flüfsige, für die Erhaltung des ganzen Organismus so eminent wichtige Gewebe verhältnismäfsig leicht für Untersuchungszwecke gewonnen werden kann und weil man sich versprechen konnte, aus dem genauen Studium der Zusammensetzung gerade dieses Gewebes, welches an den vitalen Vorgängen aller Organe einen so innigen und wichtigen Anteil hat, Rückschlüsse auf den Stoffverbrauch des ganzen Organismus zumal in krankhaften Zuständen ziehen zu können.

Dieser Gedanke zeigt sich, wenn auch nicht direkt ausgesprochen, so doch in der Anordnung und Tendenz der Untersuchungen wie besonders in den hieraus gezogenen Schlufsfolgerungen deutlich genug als Leitmotiv für die älteren — man darf wohl sagen „klassischen" Arbeiten von Becquerel und Rodier, von Nasse, C. A. Schmidt, Panum, Heidenhain u. a., welche bei ihren Untersuchungen in erster Linie die allgemeinen quantitativen Mischungsverhältnisse des Blutes in physiologischen Zuständen und sodann unter gewissen pathologischen Bedingungen, z. B. bei Nahrungsentziehung, bei manchen Krankheiten etc. studierten.

Daneben wurden schon in dieser älteren Periode durch die histologischen Untersuchungen von Virchow, Max Schultze u. a. die Hauptformen der farblosen Blutzellen festgestellt, es wurden die Lebensäufserungen dieser Zellen im physiologischen Experimente erforscht, kurz, der Grund zu unsern heutigen Kenntnissen von den zelligen Gebilden des Blutes gelegt.

Als dann später Ehrlich lehrte, durch zweckmäfsig kombinierte Farbstoffe die feineren histologischen Details der Blutzellen mit gröfserer Sicherheit als am frischen Präparate zu erkennen, wandte

sich das Interesse der Untersuchungen so vorwiegend dieser histologischen Seite der Blutuntersuchung zu, dafs die Ermittelungen der allgemeinen Mischungsverhältnisse dagegen ganz in den Hintergrund traten.

Ebenso haben dann weiterhin die bakteriologischen Forschungen am Blute zumal im Gebiete der Infektionskrankheiten so stark prävaliert, dafs die Kenntnisse über das Verhalten des Gesamtblutes in dieser Periode fast gar nicht gefördert worden sind, und wenn man manche umfangreiche Werke über das Verhalten des Blutes bei Infektionskrankheiten, selbst aus der neuesten Zeit durchliest, könnte man glauben, dafs es nur die Leukocyten und Bakterien sind, deren Verhalten hierbei von Interesse ist.

Auch die Einführung gewisser exakter Untersuchungsapparate, wie besonders des Zählapparates, hat zwar infolge ihrer leichten Handhabung eine grofse Menge von Untersuchungsresultaten an die Öffentlichkeit gebracht, indessen beweisen die scheinbar exakten Zahlen, die hiermit gewonnen sind, an und für sich recht wenig für das Mischungsverhältnis des Gesamtblutes, und besonders die kritiklosen Mitteilungen von Zahlenverhältnissen der roten Blutkörperchen in Krankheiten, ohne Erläuterung des status praesens des Kranken zur Zeit der Untersuchung, haben uns eine Fülle von widersprechenden Angaben bei den einzelnen Krankheiten verschafft, aus denen es bei näherer Sichtung sehr schwierig ist, das Richtige herauszufinden.

Noch weniger segensreich haben sich die mit den älteren Hämoglobinometern gewonnenen Untersuchungs-Resultate erwiesen, da mit diesen, auf einfacher Farbvergleichung beruhenden und daher fehlerreichen Instrumenten Zahlenangaben gewonnen wurden, welche an und für sich unsicher waren, besonders aber dann zu ganz unrichtigen Schlüssen führten, wenn man sie in direkte Relation zu andern zahlenmäfsig ermittelten Werten, z. B. zur Zahl der roten Blutkörperchen, brachte, und manche irrige Angaben, wie z. B. von dem angeblich hohen Hb-Gehalt der Zellen bei perniciöser Anämie, pflanzen sich seit dieser Epoche von Buch zu Buch fort, obwohl diese falsche Angabe unserer ganzen heutigen Auffassung von den Vorgängen im Blute bei perniciöser Anämie direkt gegenübersteht.

Gegenüber den erwähnten Tendenzen, das Blut einseitig nach dieser oder jener Richtung hin zu explorieren, halte ich es für angezeigt, auf das Vorbild hinzuweisen, welches uns die älteren Autoren mit ihren vielseitigen Forschungs-Ergebnissen gegeben haben, aus denen wir noch, wenn auch mancher Teil ihrer Technik veraltet erscheint, ein klares Bild der Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen pathologischen Zuständen gewinnen können.

Die Bedeutung und der Zweck klinischer Blutunter-

suchungen liegen auf einem viel weiteren Gebiete, als dem, welches die Erforschung der histologischen Elemente umfaſst. Das Blut nimmt an allen krankhaften Vorgängen im Organismus unmittelbaren Anteil, und man soll daher bei Blutuntersuchungen am Kranken nicht die Veränderungen des Blutgewebes allein, sondern den Gesamtorganismus berücksichtigen, dessen krankhafte Veränderungen oft genug im Blute ihren deutlich meſsbaren Ausdruck finden.

Der gesteigerte Stoffzerfall äuſsert sich häufig in leicht erkennbarer Weise im Blute ebenso, wie vermehrter Stoffansatz in Änderungen der Blutzusammensetzung, doch würden uns diese Verhältnisse zumeist völlig unbekannt bleiben, wenn wir uns nur mit der Beschaffenheit und Zahl der Zellen beschäftigten, die bei der überwiegenden Mehrzahl der gewöhnlichen sekundären Anämieen morphologisch gar nicht und quantitativ ganz unregelmäſsig verändert sind.

Wie ich an verschiedenen Stellen gezeigt habe, ist es bei vielen Anämieen im Gefolge von Krankheiten, Unterernährung etc. der Eiweiſsgehalt der Intercellularflüssigkeit des Blutes, welcher die ersten und wesentlichsten Verschlechterungen der Blutmischung anzeigt, und es ist daher dem Verhalten der Blutflüssigkeit bei allen Untersuchungen eine viel gröſsere Aufmerksamkeit zu widmen, als bisher im allgemeinen üblich war, wenn man die Aufgaben der Blutuntersuchungen nicht in den engen Rahmen isolierter histologischer oder bakteriologischer Forschungen faſst, sondern von dem weiteren Gesichtspunkte ausgeht, daſs aus dem Blutbefunde ein Anhalt für den allgemeinen Stoffwechsel zu gewinnen ist.

Bei akuten, in ihren Erscheinungen wechselreichen Erkrankungen, besonders bei vielen Infektionskrankheiten ist es möglich, durch sorgfältige Blutuntersuchungen einen gewissen Ersatz für die hier nicht gut anwendbaren Stoffwechsel-Untersuchungen mit Bestimmung des eingeführten und ausgeschiedenen Stickstoffes zu gewinnen. Wir können z. B. die intensive protoplasmazerstörende Wirkung septiko-pyämischer Erkrankungen an der rapiden Eiweiſs-Abnahme im Blute und speziell im Serum studieren, wir können die Einwirkung schwerer dysenterischer Darminfektionen auf den Organismus an dem Verhalten des Blutes erkennen, und bei richtiger Erwägung aller vorhandenen Erscheinungen läſst sich nicht selten die Frage entscheiden, ob bei dieser oder jener Krankheit ein spezifisches Zellgift wirksam ist.

Für alle diese Fragen können die Ermittelungen des Verhältnisses von Blutzellen zur Blutflüssigkeit von groſser Wichtigkeit sein, und es verdienen daher diese Untersuchungen, welche z. B. bei C. A. Schmidt für das Cholerablut die wertvollsten Ergebnisse

geliefert haben, zur Vervollständigung der allgemeinen Blut-Analyse die gröfste Aufmerksamkeit.

Die Zusammensetzung des Blutes schwankt bekanntlich in ziemlich weiten physiologischen Grenzen, und es ist daher oft schwer zu sagen, ob zahlenmäfsige Werte, die bei einmaliger Untersuchung gewonnen sind, noch als gesundhafte anzusehen sind. Noch schwieriger ist es natürlich, aus gröfseren Reihen solcher Einzelzahlen von verschiedenen Individuen Rückschlüsse auf den Charakter der in Frage stehenden Krankheit zu ziehen.

Ich habe daher seit langem die Anschauung vertreten, dafs wir auf keinem Wege besser in die Natur der Blutveränderungen bei Krankheiten eindringen können, als wenn man bei einem und demselben Individuum fortlaufend zu verschiedenen Zeiten Blutuntersuchungen anstellt und aus der Vergleichung der einzelnen Werte unter sorgfältiger Berücksichtigung des jeweiligen Status des Patienten seine Schlüsse zieht.

Die starken Schwankungen, welche der Flüssigkeitsgehalt des Blutes z. B. durch übermäfsige Zufuhr oder längere Entziehung wasserreicher Nahrung, durch Temperatursteigerung, Schwitzen, profuse Sekretionen u. v. a. Momente erleiden kann, bringen es mit sich, dafs einzelne morphologische Elemente, ebenso wie der Eiweifsgehalt und selbst die Alkalescenz in der Raumeinheit eines untersuchten Bluttropfens Schwankungen unterliegen können, welche an sich gar nichts mit der Krankheit zu thun haben, sondern lediglich durch die physikalischen Veränderungen der Gesamtblutmasse bedingt sind. Diese Verhältnisse müssen auf das sorgfältigste berücksichtigt werden und können mit Sicherheit nur erkannt werden, wenn man die Konzentration des Blutes selbst und sein Verhältnis zum Serum ermittelt.

Will man die Veränderungen des Blutgewebes bei Krankheiten in zuverlässiger Weise studieren, so mufs man nach dem Gesagten berücksichtigen:

1. Den status praesens des Kranken zur Zeit der Untersuchung.
2. Die Tageszeit, besonders auch in Rücksicht auf stattgehabte Nahrungsaufnahme.
3. Die Untersuchung frischer und gefärbter Präparate.
4. Die Ermittelung der Zahl der roten und der farblosen Zellen.
5. Die Bestimmung der Konzentration des ganzen Blutes.
6. Die Bestimmung der Konzentration des Serum.
7. Für manche Zwecke die Bestimmung der Volumverhältnisse zwischen Serum- und roter Blutkörperchensubstanz.

II. Kapitel.

Die Entnahme des Blutes. Die Untersuchungsmethoden für histologische und bakteriologische Zwecke.

A. Die Entnahme des Blutes.

Zur Untersuchung für klinische Zwecke dienen:

1. **Kleine Blutströpfchen,** die man durch Einstich mittels einer scharfen Nadel oder Lanzette am besten in die Haut des mit Äther gereinigten Ohrzipfels gewinnt. Stiche in die Fingerbeere sind schmerzhafter, bei schwieligen Arbeiterhänden unverhältnismäfsig tief und können leichter zu einer Infektion führen.

Besondere Instrumente zum Einstich mit Reguliervorrichtung zur Abmessung der Tiefe des Stiches sind erfunden, scheinen mir aber unnötig.

2. **Grössere Mengen von einigen Dezigramm Blut** und mehr zu quantitativen Bestimmungen der Bestandteile des Blutes.

Bei ihrer Gewinnung mufs auf das sorgsamste darauf geachtet werden, dafs nicht durch Druck oder Quetschung der Wunde oder durch Stauung der Venenstämme Änderungen der Blutmischung künstlich hervorgerufen werden, das Blut mufs vielmehr möglichst frei und schnell ausfliefsen. Dies erreicht man:

a) Durch ausgiebige Schnitte in die Haut, die, wenn sie flach sind, vorzugsweise kapillares Blut liefern, während tiefere Incisionen in die Subcutis meist ein mehr dunkles, venöses Blut ergeben. Selbst bei ziemlich grofsen Schnitten ist es schwer, ohne zu drücken, mehr als 1 ccm Blut aus der Haut zu erhalten.

b) Durch Punktion einer oberflächlichen Vene, am besten am Vorderarm. Hierzu benutzt man scharfe metallene Kanülen, welche durch trockene Hitze sterilisiert werden. Der Venenstamm wird durch leichte Digitalkompression zum Anschwellen gebracht und nach Desinfektion der Haut die möglichst scharfe Kanüle in die Vene der Längs-

richtung nach mehr eingeschoben als eingestochen, worauf das Blut in schneller Tropfenfolge hervorquillt und in beliebigen Gefäſsen aufgefangen werden kann.

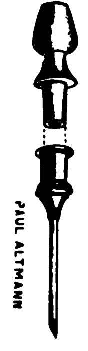
Die ersten Tropfen Blut, welche infolge der Stauung alteriert sein können (Zuntz), läſst man am besten unbenutzt.

Zweckmäſsig benutzt man Punktionskanülen, wie ich sie seit



Venenpunktion.

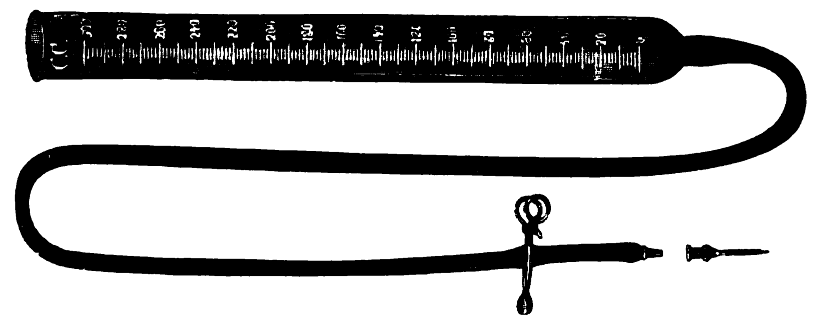
Jahren anfertigen lasse, welche ein metallenes Ansatzstück für Befestigung eines Irrigatorschlauches haben. Man kann die Kanülen dann auch zu Transfusionen benutzen, indem man zuerst die Kanüle in die Vene einführt und die richtige Ausführung durch das Austropfen des Blutes kontrolliert, alsdann das Ansatzstück des mit dem Transfusionsmaterial gefüllten Irrigators in die Kanüle einführt und nach Lösung der Schlauchklemme die Flüssigkeit einströmen läſst.



Punktions-kanüle.

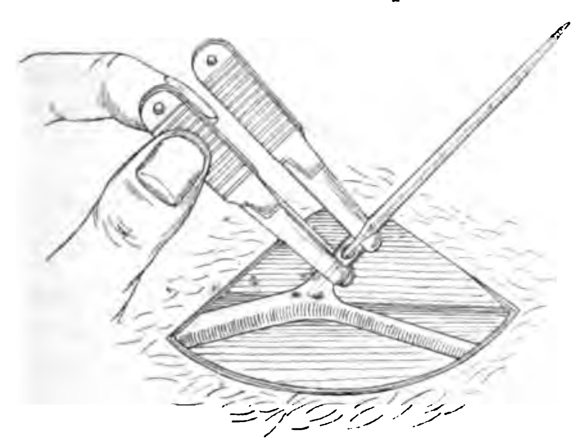
Ebenso läſst sich ein Aderlaſs sehr bequem mit diesen Kanülen ausführen, nur thut man gut, um die Reibung an den Innenflächen der Kanüle und damit eine vorzeitige Koagulation innerhalb derselben zu verhüten, die Innenfläche durch Einölung mittels eines passenden Stopfens zu glätten. Es lassen sich dann mit nicht zu engen Kanülen leicht 200 ccm Blut aus der Vene entleeren.

Die Vorzüge dieser Art der Blutentnahme liegen nach mehreren Richtungen hin. Zunächst ist der Stich mit der scharfen Nadel für den Kranken weit weniger belästigend, als die Anlegung einer ausgiebigen Incision. Sodann erhält man das Blut so



Punktionsapparat.

schnell, dafs keine Verdunstung oder vorzeitige Gerinnung eintreten kann, ferner völlig unvermischt direkt aus dem Gefäfse und in jeder beliebigen Quantität. Auch für die Aussaat von Blut auf Bakterien-Nährböden empfiehlt sich diese Methode, bei welcher das Blut mit der denkbar geringsten Möglichkeit äufserlicher Verunreinigung direkt auf die Nährsubstrate tropft.



Blutentnahme aus der vena jugularis beim Tier.

c) Bei Tierexperimenten mufs man, wenn es sich um die Gewinnung nicht zu kleiner Quantitäten Blut handelt, sorgfältig jede venöse Stauung vermeiden. Man kann bei Kaninchen das Blut während des Experimentierens aus der Carotis entnehmen, die zu diesem Zwecke frei präpariert mit passenden Klemmen oder Schlingen versehen und zwischen letzteren angeschnitten wird. Immer liegt hier bei mehr-

maligem Öffnen und Schliefsen der Arterie die Gefahr eines störenden, stärkeren Blutverlustes vor.

Sehr leicht und ohne Stauung sowie Blutverlust kann man fortgesetzt Blut aus einer Vene entnehmen, wenn man z. B. die Teilungsstelle der Jugularis beim Hund oder Kaninchen frei präpariert, den einen Ast und Hauptstamm des Gefäfses frei läfst und den anderen Ast dicht über der Bifurkation öffnet und abklemmt. Man kann dann leicht nach Offnung der Klemme von diesem Seitenaste her ein Röhrchen in den Hauptstamm einführen und beliebig oft ungestautes Venenblut entnehmen.

d) Gröfsere Quantitäten Blut kann man beim Menschen auch durch Schröpfen erlangen. Das Vakuum des Schröpfkopfes saugt indes neben dem Blut stets unkontrollierbare und je nach der Saugkraft verschiedene Quantitäten Gewebssaft aus der Haut (E. Grawitz), und das so gewonnene Blut ist daher zu quantitativen Analysen nicht mit Sicherheit zu verwenden. Dagegen läfst sich bei sicherer Sterilisation der Instrumente und Desinfektion der Haut das Schröpfblut sehr gut zu bakteriologischen Zwecken verwerten.

e) Leichenblut ist weder für Bestimmungen der Konzentrationsverhältnisse noch für bakteriologische Untersuchungen zu verwenden.

3. Zum Auffangen des Blutes dienen aufser den für spezielle Zwecke konstruierten Pipetten z. B. des Zählapparates:

a) Wiegeschälchen verschiedener Gröfse mit luftdicht schliefsendem Stöpsel.

b) Glasröhrchen von der Form der Lymphröhrchen, jedoch weniger bauchig, sondern mehr cylindrisch, mit spitz zulaufenden zugeschmolzenen Enden.

Glasröhrchen. (1/2 der natürl. Grösse.)

Diese Röhrchen lassen sich für alle möglichen Zwecke benutzen, z. B. bei der Bestimmung des spez. Gewichtes, zur Übertragung von Blutstropfen auf flüssige Medien, zur Gewinnung kleiner Mengen von Serum, zum sterilen Auffangen und Konservieren von Blut, wobei nach Füllung des Gläschens die Enden zugeschmolzen werden.

c) Zentrifugiergläschen mit oder ohne Graduierung.

d) Standgefäfse von cylindrischer Form zum Auffangen gröfserer Mengen Blut.

e) Kleine Gefäfse nach Biernacki zur spontanen Blutsedimentierung (s. u.).

B. Die histologischen Untersuchungs-Methoden.

1. Frische Präparate. Wie bei mikroskopischen Untersuchungen aller Gewebe mufs auch beim Blute rationellerweise zuerst das frische ungehärtete und ungefärbte Präparat betrachtet werden. So leicht das Material dazu zu gewinnen ist, so mufs doch eine Reihe von Vorsichtsmafsregeln bei der Herstellung des frischen Blutpräparates beobachtet werden.

a) Es müssen spiegelblanke, am besten mit Alkohol oder Äther gereinigte Deck- und Objektgläser benutzt werden.

b) Die Finger dürfen beim Anfassen des Deckgläschens nicht feucht sein, da letzteres sonst beschlägt und eventuell Alterationen der Zellen auftreten (Ehrlich); man benutzt daher mit Vorteil Pincetten zum Abheben des Blutströpfchens

c) Der Blutstropfen mufs unmittelbar nach dem Hervorquellen und ohne Berührung der Haut an seiner Kuppe mit dem Deckgläschen abgehoben und schnell auf das Objektglas gelegt werden.

d) Bei richtiger Ausführung verteilt sich sofort das Blut kreisförmig in feinster kapillärer Schicht zwischen den beiden Gläschen, so dass besonders im Centrum alle Zellen einzeln neben einander liegen und nur nach der Peripherie zu Verklebungen in Geldrollenform eintreten.

Auf diese Weise ist es möglich, die einzelnen Zellen wirklich isoliert betrachten zu können, verklumpte Präparate sind besonders für das Studium der roten Zellen unbrauchbar.

e) Jeder Druck oder seitliche Verschiebung des Deckgläschens ist zu vermeiden, da hierdurch irritierende Kunstprodukte geschaffen werden.

Von Arnold ist empfohlen worden, das frische Blutströpfchen mit feinsten Hollundermarkblättchen aufzufangen und die Zellen in den Maschen des Hollundermarkes zu studieren.

Für gewisse Zwecke (Studium von Blutparasiten, amöboider Bewegung der Leukocyten etc.) ist die Beobachtung des frischen Bluttropfens am erwärmten Objekttisch, oder besser im erwärmten Kasten notwendig. Ein empfehlenswertes Modell bietet der von Nuttall angegebene Apparat.

2. Trockenpräparate werden derartig hergestellt, dafs das Blut in feinster Schicht auf den Deckgläschen verteilt wird. Zu diesem Zwecke fafst man zwei Deckgläschen an den Ecken am besten mit breit endenden Pincetten, hebt mit dem einen Gläschen die Kuppe des Tropfens ab, läfst dasselbe auf das zweite fallen, worauf sich der Tropfen, falls die Gläser spiegelblank waren, schnell in kapillarer Schicht verteilt, und zieht danach ohne Druck oder Quetschung genau horizontal mit einer schnellen Bewegung beide Gläschen voneinander.

Weniger empfehlenswert erscheint mir die Methode, den Blutstropfen an einer Kante des Deckgläschens aufzufangen und mit letzterem schnell über ein zweites Gläschen hinzufahren.

Zur weiteren Behandlung müssen die Präparate an der Luft trocknen, was bei richtiger, d. h. in feinster Schicht erfolgter Ausbreitung des Blutes in wenig Minuten vollendet ist.

3. Die Fixation des lufttrockenen Präparates kann nach der älteren Ehrlichschen Vorschrift auf einer erwärmten Kupferplatte geschehen.



Sicherer geschieht sie im Wärmeschrank, und es eignen sich hierzu die Blechkästen für trockene Sterilisation, wie sie in jedem Laboratorium vorhanden sind, sehr gut. Man stellt die Temperatur auf 110—120° C. ein und läfst die Präparate $^1/_2$—2 Stunden in dem Wärmekasten.

Besondere Kästen zur Hitzefixierung sind nach Ehrlich's Angaben konstruiert.

Schneller und für die meisten Farbmischungen völlig ausreichend geschieht die Fixation in absolutem Alkohol, in dem sie ca. fünf Minuten bleiben müssen. Auch Äther sowie Alkohol und Äther zu gleichen Teilen können benutzt werden.

Andere Fixationsmittel, wie Pikrinsäure und Sublimatlösungen bedingen leicht störende Farbstoffniederschläge beim Färben, auch wenn sie gut abgewaschen sind.

Gulland empfiehlt, die Fixation und Färbung in einem Akte mittels folgender Mischung vorzunehmen:

Absolut. Alkohol gesättigt mit Eosin	25 ccm.
Reiner Äther	25 „
Sublimat in abs. Alkohol (1:5)	5 Tropfen.

Die Deckgläschen bleiben hierin 3—5 Minuten und werden mit Methylenblau nachgefärbt.

4. Die Färbung der Blutpräparate geschieht fast ausschliefslich nach vorhergegangener Fixation.

Man kann für gewisse Zwecke auch das einfach an der Luft getrocknete Präparat mit solchen färbenden Stoffen behandeln, welche das Hämoglobin nicht lösen, z. B. mit Jod-Jodkaiiumlösung, wodurch das Hämoglobin bräunlich, die Kerne hellgelb, das Protoplasma

der Leukocyten gar nicht gefärbt werden und z. B. kernhaltige rote Blutkörperchen leicht erkannt werden.

Frisches, d. h. nicht getrocknetes Blut nimmt ebenso wie das im Körper cirkulierende Blut keinen Farbstoff an.

Zur Färbung des Blutes dienen:

a) Lösungen saurer Farbstoffe.

b) Lösungen basischer Farbstoffe.

c) Farbmischungen saurer und basischer Stoffe, welche nach den von Ehrlich entwickelten Prinzipien in verschiedener Kombination für die verschiedenen Zwecke der Färbung angewandt werden.

a) Saure Farbstoffe färben im Blute die roten Blutkörperchen und die Granulationen der eosinophilen (oxyphilen) Leukocyten. Von diesen Farbstoffen kommen vorzugsweise in Betracht:

Eosin, in Lösung von 0,75 : 100 ccm 75 % Alkohol oder in wässeriger Lösung mit Glycerinzusatz.

Säurefuchsin.

Orange-G.

Indulin.

Nigrosin.

b) Basische Farbstoffe färben vorzugsweise die Kernsubstanzen sowohl der roten wie der weifsen Zellen. (Das Nuklein der Zellkerne verhält sich nach Lilienfeld-Posner wie eine Säure und zieht daher die basischen Stoffe an.) Ferner färbt sich das Zellprotoplasma gewisser einkerniger Leukocyten in dieser Weise — basophile Zellen. Die wichtigsten Farbstoffe sind

Methylgrün. Fuchsin.
Methylenblau. Methylviolett.
Amethystviolett. Bismarckbraun.

Alle diese Farbstoffe können in wässeriger oder alkoholischer Lösung zur Anwendung kommen.

Isolierte Färbungen mit basischen Farbstoffen, speziell mit Methylenblau haben neuerdings für die Untersuchungen auf Malariaparasiten und auf degenerative Veränderungen der roten Zellen, ferner bei Diabetes eine grofse Bedeutung erlangt.

Neben konzentrierten wässerigen Methylenblau-Lösungen kommen besonders solche zur Anwendung, bei welchen die Farbwirkung durch Zusatz eines Alkali erhöht ist und zwar am meisten als sog. Löfflersches Methylenblau, das in folgender Weise bereitet wird: von einer konzentrierten alkoholischen Methylenblaulösung werden 30 gr zu 100 ccm einer 0,01 % Kalilauge zugesetzt.

Ferner kann durch Zusatz von 2—5 gr Borax auf 100 ccm wässriger Methylenblaulösung eine sehr gut färbende Lösung hergestellt werden — Borax-Methylenblaulösung.

Diese alkoholischen Methylenblaulösungen dürfen nicht länger als $^1/_2$—1 Minute einwirken und müssen gut abgespült werden, bis das Präparat makroskopisch schwach grünlich gefärbt erscheint. Mikroskopisch zeigen dann die roten Blutkörper eine grünliche, die Kerne der roten, wie der weifsen Zellen, ebenso die Malariaparasiten blaue Färbung und auch die degenerativen Körnchen in den roten Zellen erscheinen blau.

(Vgl. die Färbung auf Taf. I. No. 1 und No. 5).

Kombinierte Färbungen.

Am wichtigsten sind die verschiedenen Farbmischungen für die histologischen Studien am Blute.[1])

In sehr einfacher Weise und verhältnismäfsig schnell läfst sich eine kombinierte Färbung mit Eosin und Methylenblau derartig erzielen, dafs man auf das in Alkohol fixierte Präparat, welches man mit einer Klemmpincette fafst, zuerst für ca. fünf Minuten die 0,75 % Eosinlösung einwirken läfst, abspült und darauf für eine ganz kurze Frist mit Löfflerscher Methylenblaulösung nachfärbt, so dafs das Präparat makroskopisch violett gefärbt erscheint.

Für schnelle Orientierung erhält man durch diese, in wenig Minuten auszuführende Färbung genügend gute Bilder, in vielen Fällen sind sogar die neutrophilen Granula gut gefärbt.

Die Färbung mit Eosin und Methylenblau nach einander hat den grofsen Vorteil, dafs keine Farbstoffniederschläge entstehen, die beim Zusammengiefsen dieser sauren und basischen Stoffe leicht entstehen. Diesen letzteren Mifsstand zeigten besonders die früher von Plehn, Chenzinsky u. a. angegebenen Eosin-Methylenblau-Gemische.

Neuerdings hat man diese Niederschläge zu verhindern und die Farbstoffe in Lösung zu halten versucht durch gewisse Zusätze, z. B. von Aceton (Michaelis) und besonders von Essigsäure (v. Willebrand, Becker u. a.).

v. Willebrand giebt folgende Methode an: Es wird eine Lösung bereitet von: 0,5 Eosin in 70 % Spiritus dilut. und konzentrierter wässriger Methylenblaulösung: āā. Dieser blauen Lösung setzt man von 1 % Essigsäure ca. 10—15 Tropfen auf 50 ccm zu, so dafs ein rötlicher Farbton eintritt. Diese Lösung mufs vor der Anwendung stets filtriert werden. Die roten Zellen werden hierbei rot, die Kerne dunkelblau, die neutrophilen Granula violett gefärbt.

---

[1]) Über den Chemismus dieser Farbstoff-Mischungen s. das betr. Kapitel in Ehrlich und Lazarus. Die Anämie. Wien, 1898. Ferner: Pappenheim. Grundrifs der Farbchemie zum Gebrauch bei mikrosk. Arbeiten. 1900.

Romanowski-Ziemannsche Färbung. Die schönsten Färbungen liefern Eosin und Methylenblau in bestimmten Mischungsverhältnissen nach einer Methode, welche in unvollkommener Weise von Romanowsky angegeben und besonders von Ziemann vervollkommnet worden ist. Mit dieser Methode färben sich nicht nur die eosinophilen und neutrophilen Granulationen sehr distinkt, es kommt ferner die basische Componente sehr viel stärker zur Geltung, als z. B. bei den Triacid-Färbungen, so dafs z. B. die Leiber der Lymphocyten, Malaria-Parasiten und körnige Degenerationen der roten Zellen sehr deutlich hervortreten. Aufserdem bildet sich aber bei dieser Methode ein eigenartiger färbender Körper, den Nocht als ein Oxydationsprodukt des Methylenblau erkannt und L. Michaelis als „Methylenazur" identifiziert hat, so dafs Michaelis diese Reaktion kurz als „Azurreaktion" bezeichnet. Dieser Körper färbt das Chromatin der Zellkerne, ebenso aber auch, wie Ziemann zeigte, Chromatin ähnliche Substanzen in den Malariaparasiten, so dafs diese Färbung eine hohe Bedeutung gewonnen hat. Dieser Chromatinfarbton ist ein leuchtendes Rotviolett. In ähnlichem Ton färben sich die meisten Bizzozero'schen Blutplättchen.

Die ursprüngliche Methode von Ziemann war folgende:

eine 1 % Lösung von Methylenblau med. pur, (Höchst) und
eine 0,1 % Lösung von Eosin (Marke BA oder AG, Höchst)

werden im Verhältnis von 1:5 oder 1:6 sorgfältig gemischt, das Deckgläschen in einem Glasblock mit konkavem Boden mit der Präparatenseite nach unten gelegt, mit der Mischung übergossen und ca. 20 Minuten gefärbt. Vor der Herausnahme wird ein etwa gebildetes Häutchen von der Oberfläche der Mischung mit Fliefspapier entfernt, da sonst Farbniederschläge entstehen.

Die neuere Methode ist folgendermafsen modifiziert:

eine Lösung von 1 % Methylenblau mit 2,5 gr Borax
und eine Lösung von 0,1 % Eosin

werden im Verhältnis von 1:4 gemischt, auf die im Blockschälchen liegenden Gläschen gegossen. Nach fünf Minuten wird unter Wasserauffluſs das irisierende Häutchen abgespült und das intensiv blau-violette Präparat in eine sehr dünne Essigsäurelösung kurz eingetaucht, so dafs es rötlich erscheint, dann wieder gespült, getrocknet und in Canada eingelegt.

Diese neueste Methode von Ziemann giebt die schönste und universellste Färbung, ist mit grofser Leichtigkeit auszuführen, so dafs ich sie aufs wärmste empfehlen kann.

(Vgl. die Färbungen auf Taf. I. No. 2, Taf. II. No. 5, Taf. IV. No. 2.)

Mischungen von Eosin und Hämatoxylin geben besonders ausgezeichnete Kernfärbungen, während die neutrophilen Zellgranulationen nicht spezifisch gefärbt werden; besonders empfehlenswert ist die Ehrlich'sche Lösung:

Eosin (kryst.)	0,5
Hämatoxylin	2,0
Alkohol absol.	
Aqu. destill.	
Glycerin āā	100,0
Acid. acet. glacial.	10.0
Alaun im Überschufs.	

Färbung während $^1/_2$—2 Stunden.

(Vgl. die Färbung auf Taf I. No. 3 u. 6.)

Zur Darstellung von Präparaten, in welchen die verschiedenen Zellbestandteile in vortrefflicher Weise distinkt gefärbt erscheinen, eignen sich besonders die Ehrlich'schen **Triacidmischungen**, zu deren Darstellung Ehrlich folgende Mischung angiebt:

13—14	ccm	Orange G-Lösung,
6—7	„	Säure-Fuchsinlösung,
15	„	Aqu. destill.,
15	„	Alkohol,
12,5	„	Methylgrün,
10	„	Alkohol,
10	„	Glycerin.

Die drei Farbstoffe werden in gesättigter wässeriger Lösung angewandt und durch längeres Stehenlassen geklärt. In der vorgeschriebenen Reihenfolge werden die Stoffe in einem und demselben Mefsglase abgemessen und gründlich durchgeschüttelt.

Die Mischung hält sich gut und färbt schon in 5—15 Minuten.

(Vgl. die Färbung auf Taf. II. No. 1, 2.)

Wer die immerhin diffizile Bereitung dieser u. a. Lösungen scheut, kann dieselben fertig von der Grüblerschen Fabrik in Leipzig beziehen.

In neuester Zeit hat Pappenheim ein Triacid mit polychromem Methylenblau als Base hergestellt, das wegen seiner universellen Farbwirkung vom Autor sehr gerühmt wird. Auch dieses Gemisch ist bei Grübler erhältlich.

Zur Färbung der Blutplättchen empfiehlt Rabl (Wiener med. Wochenschrift 1896, S. 46) folgendes Verfahren:

Das lufttrockene Präparat wird in physiol. Kochsalzlösung, die mit Sublimat gesättigt ist, $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde fixiert, in destilliertem Wasser gewaschen und für $^1/_2$ Stunde in eine Beize gebracht, die aus einer 1,5 % Eisenalaunlösung oder aus Liquor ferri

sulf. oxydat. mit gleichen Teilen Wasser oder aus Liquor ferri sesquichlor, mit der Hälfte Wasser verdünnt besteht. Dann wird das Präparat für $^1/_2$—1 Stunde in frische gesättigte Hämatoxylin-Lösung und nochmals in stark verdünnte Beize gebracht.

Die roten Blutkörperchen sind dann entfärbt, die weifsen und die Blutplättchen dunkelschwarzblau.

5. **Für feinere histologische Untersuchungen,** besonders für das Studium der Kernteilungen, kann man das Blut in möglichst frischem Zustande fixieren, indem man das Deckglas-Abzugspräparat in Flemmingsches Chromosmiumsäuregemisch oder in konzentrierte Sublimatlösung einlegt.

Zweckmäfsiger ist die Biondi'sche Schnittmethode:

Einige Blutstropfen werden frisch hervorquellend in 5 ccm einer 2 % Osmiumsäurelösung aufgefangen und durch Umschütteln verteilt. Nach 24 Stunden werden einige Tropfen des Blutosmiumgemisches mit der Pipette auf eine Agarlösung übertragen, welche bei 35—37° C. verflüssigt wird. Hierin wird das Blutosmiumgemisch verteilt, das Ganze in Kästchen ausgegossen, mehrmals in 85 % Alkohol gehärtet, geschnitten und gefärbt.

Weniger umständlich ist die Schnittmethode nach P. Grawitz: Ein oder mehrere grofse Tropfen Blut läfst man direkt aus dem Ohrzipfel in ein untergehaltenes Gläschen mit Flemmingscher Lösung fallen, worin sich die Tropfen sogleich fest zusammenballen. Nach 24 Stunden werden die Coagula mehrere Stunden lang in fliefsendem Wasser gewaschen, dann in Alkohol gehärtet, darauf in Paraffin eingebettet, geschnitten und in der gewöhnlichen Weise gefärbt, ausgewaschen, in Alkohol und darauf in Xylol übertragen und schliefslich in Kanadabalsam eingedeckt.

Besonders leukämisches Blut hat mit dieser Methode sehr schöne Resultate gegeben. Als kernfärbendes Mittel ist Saffranin in wässeriger Lösung empfehlenswert. Der Chromatingehalt der Kerne, Mitosen etc. sind an feinen derartigen Schnitten vortrefflich zu studieren.

C. Die Untersuchungen auf Mikroorganismen.

1. **Der Nachweis von Bakterien** kann nur in seltenen Fällen, z. B. wenn es sich um Milzbrandbazillen-Infektion oder um Recurrens-Spirillen handelt, in frischen Blutpräparaten geführt werden.

Auch fixierte Trockenpräparate, welche mit bakterienfärbenden Farbstoffen, wie Methylenblau, Fuchsin etc. behandelt sind, geben selten eindeutige Befunde. Bakterien können hierbei leicht durch kleine Zerfallskörperchen im Blute vorgetäuscht werden, welche, wenn sie aus Kernsubstanz bestehen, ebenso wie die Bakterien Affinität

zu basischen Farbstoffen haben. Am ehesten kann es gelingen, gewisse charakteristische Bakterienformen, wie den Diplococcus Pneumoniae durch einfache Färbung nachzuweisen, einzelne Kokken dagegen und auch kleine Stäbchen sind schon oft fälschlich aus den erwähnten Partikelchen diagnostiziert worden und haben zu zahlreichen Irrtümern Veranlassung gegeben.

Es mufs deshalb für exakte Untersuchungen die Übertragung von nicht zu kleinen Blutquantitäten auf tote oder lebende Nährmedien gefordert werden.

Zu diesem Zwecke eignen sich ganz besonders Venenpunktionen, bei denen man das Blut direkt auf die unter die Kanüle gehaltenen Gläschen oder Schalen mit Agar, Bouillon etc. tropfen läfst, so dafs eine Verunreinigung durch Keime der Luft, der Haut oder der Instrumente nahezu ausgeschlossen ist.

Zur subkutanen oder intraperitonealen Injektion der Tiere setzt man an die eingestochene Kanüle eine sterile Injektionsspritze und injiciert deren Inhalt unmittelbar nach dem Ansaugen des Blutes in die Spritze.

Legt man Gewicht auf Gewinnung des Blutes aus dem Kapillargebiet, so kann man unter allen Kautelen der Sterilisation den Schröpfapparat anwenden. Ich verwende hierfür anstatt des Schröpfschneppers eine leicht zu sterilisierende Lanzette, mit der ich die Haut in einem kleinen Umkreis stichele, so dafs kleine Blutströpfchen hervortreten, worauf in der bekannten Weise ein steriles Gläschen als Sauger aufgesetzt wird.

Immer wird man berücksichtigen müssen, dafs die Haut nach aller Erfahrung äufserst schwierig sicher steril zu machen ist.

Leichenblut kann für den Nachweis des Vorhandenseins von Bakterien im cirkulierenden Blute nicht herangezogen werden, da in der Agonie Bakterien z. B. aus dem Darminhalte (Bact. coli cummune) in das Blut übertreten können, die mit der Krankheit des betroffenen Individuums gar nichts zu thun haben.

Die Widal'sche Reaktion.

Das Serum des Blutes Typhuskranker besitzt die eigentümliche Eigenschaft, Typhusbazillen in ihrer Beweglichkeit zu hemmen und gruppenweise zusammentreten zu lassen — zu agglutinieren (Gruber).

Diese Erscheinung ist von Widal für klinische Zwecke nutzbar gemacht worden, und das Verfahren ist dabei folgendes:

Man entnimmt dem zu untersuchenden Patienten durch Venenpunktion oder Schröpfen oder auch nur durch Stich in das Ohrläppchen oder die Fingerkuppe eine kleine Quantität Blut, aus dem man das

Serum durch Gerinnenlassen oder Zentrifugieren gewinnt. Von diesem Serum nimmt man mittels Pipette 0,02 ccm ab, läſst dieselben in ein Reagensglas, das 1 ccm Nährbouillon enthält, flieſsen und vermischt beides gehörig durch mehrmaliges Umgieſsen. Dieses Serum, das also im Verhältnis von 0,02:1, d. i. 1:50, mit Bouillon verdünnt ist, wird mit einer Platinöse einer 24 Stunden alten Agarkultur von Typhusbazillen beschickt und zwar so, daſs eine gleichmäſsige Trübung der Flüssigkeit entsteht.

Ist die Reaktion positiv, so sieht man bald schon makroskopisch eine feine Häufchenbildung in der zuerst völlig homogen getrübten Bouillon auftreten; entnimmt man derselben eine Platinöse voll und untersucht sie als hängenden Tropfen, so findet man deutliche Immobilisierung und Agglutination der Typhusbazillen. Tritt dieselbe nicht ein, auch wenn man das Reagensglas eine halbe Stunde lang in den Brutschrank gestellt hat, so ist die Reaktion als negativ anzusehen.

Nimmt man das Verhältnis von Serum zu Bouillon wie 1:30, so sieht man die Reaktion auch bei dem Blutserum Gesunder eintreten.

2. Für den Nachweis von Malariaparasiten kommt in erster Linie die Untersuchung des frischen, sorgfältig (s. o.) präparierten Blutstropfens in Betracht. Besonders beachtenswert sind die endoglobulären pigmentierten Parasiten, welche auch bei geringer Übung schwer mit Kunstprodukten verwechselt werden können. Schwieriger sind die kleinen unpigmentierten Formen zu erkennen, besonders muſs man sich hüten, Kontraktilitätserscheinungen an den roten Blutkörperchen (sog. Vakuolenbildungen) für Parasiten zu halten.

Sehr zweckmäſsig und für biologische Studien der Parasiten unentbehrlich ist die Beobachtung in der erwärmten Kammer, wo die Bewegung des ganzen Parasiten und die endocellulären Pigmentbewegungen fortgesetzt zu verfolgen sind. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daſs diese Bewegungen wenigstens einige Zeitlang auch am gewöhnlichen, nicht erwärmten Präparate zu beobachten sind.

Erfahrungsgemäſs erfordert das Auffinden von Malariaamöben, besonders bei den milden Fiebern unserer Gegenden, und wenn die Erkrankung noch frischen Datums ist, viel Geduld und Zeit.

Zur Fixation der Trockenpräparate genügt absol. Alkohol während fünf Minuten.

Die Färbung der Malariaparasiten wird fast ausschlieſslich durch Methylenblau bewirkt.

Man färbt entweder mit Methylenblau in wässeriger Lösung oder besser mit Löffler'schem Methylenblau resp. mit Borax-Methylen-

blau (s. S. 13) isoliert, wobei die roten Blutkörperchen grün und die Parasiten blau erscheinen.

Schöner wird der Kontrast, wenn man zweiseitig mit Eosin und Methylenblau oder mit einer Mischung dieser Farbstoffe (s. o.) färbt.

Am meisten Beachtung verdient jedoch die Ziemannsche Färbung, mittels deren in den sich entwickelnden Parasiten Chromatinsubstanzen mit einem Karminfarbenton gefärbt werden, während der Parasit im übrigen blau, die roten Blutkörperchen rot erscheinen

(Vgl. die Abbildungen auf der Malaria-Tafel No. V.)

III. Kapitel.

Die physikalisch-chemischen Untersuchungs-methoden.

I. Die Blutkörperchenzählungen.

Zur Zählung der Zellen des Blutes kommen heute vorzugsweise die nach den Prinzipien von Thoma-Zeiss konstruierten Apparate in Frage.

Zunächst mufs das Blut mit einer für die Zellen indifferenten Flüssigkeit verdünnt werden. Hierzu dient die sog. physiologische Kochsalzlösung, d. h. 0,9 NaCl : 100 Aqu. dest. oder die Pacini'sche Flüssigkeit:

Hydrarg. bichlor.	2,0
Natr. chlorat.	4,0
Glycerin	26,0
Aqu. destill.	226,0

oder die Hayem'sche Flüssigkeit:

Hydrarg. bichlor.	0,5
Natr. sulfuric.	5,0
Natr. chlorat.	1,0
Aqu. destill.	200,0

Die Toisson'sche Flüssigkeit:

Aqu. dest.	160 ccm
Neutral. Glycerin	30 „
Natriumsulphat.	8 g
Natr. chlorat.	1 g
Methylviolett	0,025 g

Diese dient gleichzeitig zur Verteilung der roten und zur leichteren Erkennung der weifsen Blutkörperchen, die violett gefärbt erscheinen, doch kann man dasselbe in einfacherer Weise erreichen, wenn man zur

physiologischen Kochsalzlösung (s. o.) etwas wässerige Methylviolettlösung hinzusetzt und vor dem Gebrauch filtriert.

a) Zur Zählung der roten Zellen läfst man nach Einstich in die Haut einen grofsen Tropfen Blut heraustreten und saugt in die Mischpipette bis zur Marke 0,5 oder 1 Blut auf, entfernt mit dem Finger (nicht mit Fliefspapier) etwaiges Blut von dem Ende der Mischpipette und saugt darauf von der Mischungsflüssigkeit bis zur Marke 101. Wichtig ist, dafs die Blutsäule in dem kapillaren Ende der Mischpipette kontinuierlich angesaugt wird und keine Luftbläschen enthält, letztere dürfen auch beim Ansaugen mit der Mischungsflüssigkeit nicht auftreten. Durch leichtes Schütteln während dieses letztgenannten



Zählapparat für rote und weifse Blutkörperchen.

Aktes mufs das Blut durch Bewegung des Glaskügelchens in der Ampulle gut verteilt werden.

Nach richtiger Füllung und Mischung des Blutes in diesem Apparate wird zunächst eine kleine Menge Flüssigkeit ausgeblasen und sodann ein Tropfen von mittlerer Gröfse auf die innere Zählplatte gebracht, welche in einem genau berechneten Abstande unter dem Niveau des breiten äufseren Rahmens liegt. Über den letzteren wird nunmehr das dicke Deckgläschen gelegt, welches bei richtiger Ausführung so fest auf dem Glasrahmen liegen mufs, dafs die Newtonschen Farbringe erscheinen.

Die Zählkammer wird darauf mit ihrer Mitte unter dem Mikroskop eingestellt (Zeiss, Objektiv DD, Leitz, Nr. 6), so dafs das Fadenkreuz und die auf demselben liegenden Blutzellen deutlich zu erkennen sind. Jedes der grofsen Quadrate bildet den 4000. Teil eines Kubikmillimeters, man zählt am besten Gruppen von 16 Quadraten hintereinander durch,

notiert die gefundene Zahl und nimmt den Durchschnitt von mehreren solchen Zählungen.

Hat man das Blut bis zur Marke 1 aufgesogen, also auf 1:100 verdünnt, so ist die Berechnung:

$$\frac{x . 100 . 4000}{16},$$

hat man bis 0,5 aufgesogen, so muſs mit 200 multipliziert werden.

Eine gewisse Übung und groſse Exaktheit in der Ausführung aller Einzelheiten sind unbedingtes Erfordernis zur Erlangung richtiger Zahlenwerte.

Die normale Zahl der r. Bl. im Kubikmillimeter beträgt:

5 Millionen beim Mann,
4,5 „ „ Weibe.

b) Zur Zählung der Leukocyten kann dieselbe Mischpipette und Zählkammer wie für die roten Blutkörperchen benutzt werden. Als Mischungsflüssigkeit dient die Toissonsche Mischung oder 0,9 % NaCl-Lösung mit Methylviolett (s. o.). Man kann hiermit hintereinander mit derselben Kammerfüllung die roten und weiſsen Zellen zählen. Wegen der Spärlichkeit der letzteren empfiehlt es sich, gröſsere Reihen von Quadraten zu durchzählen oder bei bestimmter Okulareinstellung und bestimmtem Objektiv den Inhalt des Gesichtsfeldes an Quadraten zu berechnen und die Leukocyten gesichtsfeldweise zu zählen, worauf bei der Berechnung des Resultates der Inhalt des Gesichtsfeldkreises als Divisor zu nehmen ist.

Zweckmäſsiger ist es, besondere Mischpipetten für die Leukocytenzählung zu gebrauchen, bei welchen das Blut weniger stark verdünnt wird und daher in der Raumeinheit gröſsere Mengen von Leukocyten gezählt werden können (s. Abbildung). Man benutzt hierzu Pipetten, welche auf eine Verdünnung von 1:10 oder 1:20 abgemessen sind, und benutzt als Mischungsflüssigkeit eine 0,3 % Essigsäurelösung, in welcher die roten Blutkörperchen aufgelöst werden, so daſs die weiſsen leicht erkennbar und zählbar werden.

Die normale Zahl der Leukocyten im Kubikmillimeter beträgt 5000—10000.

Von Zappert und Elzholz sind Zählkammern mit neunmal gröſserer Gradeinteilung als beim Zeisschen Apparate angegeben, um eine exakte Durchzählung gröſserer Mengen von Leukocyten zu ermöglichen.

Die Zählung der einzelnen Leukocytenarten und die Berechnung ihrer Verhältniszahlen geschieht am ausgestrichenen und gefärbten Präparate unter Be-

nutzung eines verschiebbaren Objekttisches, der durch Gradeinteilung eine genaue Berechnung des untersuchten Quadrates ermöglicht. Derartige Apparate werden von den Firmen Zeiss und Leitz geliefert.

Zur isolierten Zählung der eosinophilen Zellen empfiehlt Zappert, zu einer Menge von 5 ccm frischer 1 % Osmiumsäurelösung 4—5 Tropfen einer Mischung von:

Aqu. dest.
Glycerin āā: 10,0
1 % wässeriger Eosinlösung 5,0

hinzuzusetzen, durchzuschütteln und als Mischungsflüssigkeit für den Zählapparat zu benutzen. Die schnelle Härtung und Färbung der Leukocyten läſst dann die eosinophilen Zellen mit roter Granulation deutlich in der Zählkammer hervortreten.

2. Die Bestimmung des spez. Gewichtes des Blutes.

Die Ermittelung des spez. Gewichtes des Blutes bildet seit langem die sicherste und leichtest auszuführende Methode der Bestimmung der Konzentration des Blutes.

An groſsen Quantitäten defibrinierten Blutes (Aderlass) wird die Dichte einfach durch Einsenken eines Aräometers bestimmt, oder durch Abwägen eines bestimmten Volumen Blut in einem Glase bei bestimmter Temperatur, nachdem zuvor das Gewicht desselben Volumen destillierten Wassers bei derselben Temperatur bestimmt ist (ältere Methode von Becquerel und Rodier u. a.).

An kleinen Quantitäten Blut:

a) Die Methode von Schmaltz mittels Kapillarpyknometer: Ein Glasröhrchen (nach Art der Lymphröhrchen) mit offenen, sorgfältig abgeglätteten Enden wird leer, dann mit destilliertem Wasser bei 15° C. gewogen und das Wassergewicht notiert. Nachdem das Röhrchen getrocknet ist, wird es mit Blut (aus Hautschnitt oder Punktionskanüle, s. o.) gefüllt, sauber abgewischt und gewogen. Das absolute Blutgewicht durch das Wassergewicht dividiert, giebt das spez. Gewicht.

Die Röhrchen dürfen nicht unter 0,2 g Blut fassen, die Abwägung muſs auf einer guten chemischen Wage geschehen, die auf $^1/_{10}$ Milligramm genau wiegt.

Bei einiger Übung leistet die Methode Vorzügliches, speziell empfiehlt sie sich für Experimente im Laboratorium.

b) Die Methode von Hammerschlag: Durch Mischung von Chloroform (spez. Gew. 1,485) und Benzol (spez. Gew. 0,88) wird in einem cylindrischen Standgefäſs eine Flüssigkeit vom spez. Gewichte von ca. 1,050 hergestellt und durch Eintauchen eines Normalaräometers gemessen. Darauf läſst man aus einem Hautschnitt Blut in die an beiden Enden offene Glasröhre (s. S. 10) eintreten, läſst aus dieser einen Tropfen Blut in das Chloroform-Benzolgemisch fallen und be-

obachtet, ob er steigt, d. h. spezifisch leichter ist, oder ob er fällt, d. h. schwerer ist. Im ersteren Falle gießt man etwas Benzol, im letzteren Falle Chloroform hinzu, läßt die Flüssigkeiten durch vorsichtiges Neigen des Gefäßes sich innig vermischen und bestimmt, wenn der Blutstropfen mitten in der Flüssigkeit ohne zu steigen oder zu sinken verharrt, durch Einsenken des Aräometers das spez. Gewicht. Bequemer ist es, wenn man mehrere Standgefäße mit verschieden schweren Mischungen nacheinander mit Blutstropfen beschickt.

Diese Methode ist für klinische Zwecke ausreichend exakt, falls die Ausführung schnell geschieht, so daß der Blutstropfen kein Wasser abgiebt (Zuntz). Sie eignet sich wegen ihrer Einfachheit und weil sie keine größere Übung verlangt, für Untersuchungen am Krankenbette, in der Sprechstunde, auf Reisen etc.

c) Weniger zweckmäßig sind die Methoden, bei welchen der Blutstropfen in andere Flüssigkeitsmischungen, z. B. Wasser und Glycerin (Roy) oder Gummi-Arabicumlösung von verschiedener Konzentration (Fano) gebracht und im übrigen wie bei b) verfahren wird.

Das normale spez. Gewicht des Blutes ist:

bei Männern 1055—1060,
„ Frauen 1050—1056.

3. Die Bestimmung des Trockenrückstandes.

Seit den ersten modernen Blutuntersuchungen als zweifellos exakte Methode zur Ermittelung des Wassergehaltes, d. h. der Konzentration des Blutes in Gebrauch.

Für diese Bestimmungen benutzt man kleine gläserne Wiegeschälchen mit hermetisch schließendem Deckel, deren Gewicht vorher auf einer chemischen Wage exakt bestimmt wird.

Alsdann fängt man für diese Bestimmungen ein nicht zu kleines Quantum Blut, am besten ca. 1—2 ccm aus der punktierten Vene in dem Wiegeschälchen auf und bestimmt nach sorgfältigem Abwischen der Außenwände des Gläschens das Gewicht des feuchten Blutes auf der Wage, indem man das gefüllte Schälchen abwiegt und das Leergewicht subtrahiert.

Nunmehr wird nach Abhebung des Deckels das Blut im Vacuum über Schwefelsäure oder Chlorcalcium getrocknet, bis die getrocknete Masse glashart vom Boden des Gefäßes abspringt, was bei 1—2 ccm Blut etwa 2—3 Tage zu dauern pflegt. Das trockene Blut wird gewogen und seine prozentische Menge berechnet.

Man kann das Blut auch bei 67° C. im Brutschrank trocknen (Stintzing), doch ist diese Methode nicht völlig exakt.

Die Trockenrückstände betragen beim Gesunden 21—22%.

4. Stickstoffbestimmungen.

Zur Ermittelung der Konzentration des Blutes kann endlich noch die quantitative Analyse der Eiweifskörper herangezogen werden, indem man den im Blute enthaltenen Stickstoff ermittelt und durch Multiplikation mit 6,25 nach Analogie anderer Eiweifsbestimmungen den Eiweifsgehalt berechnet.

Hierbei ist zu berücksichtigen (v. Jaksch), dafs geringe Mengen von N im Blute nicht auf Eiweifskörper, sondern auf Extraktivstoffe zu beziehen sind. Die Analysen sind daher immer nur mit Vorsicht zu verwerten, da bei manchen pathologischen Zuständen, z. B. Nierenkrankheiten der Extraktiv-N in unkontrollierbarer Weise gesteigert sein kann.

Die Bestimmung selbst geschieht derart, dafs man eine kleine Quantität Blut im Wiegegläschen abwiegt und sorgfältig mit destilliertem Wasser in einen Kolben spült, worauf der Nachweis des N in der von Kjeldahl angegebenen Weise erfolgt. Als noch zweckmäfsiger habe ich es gefunden, kleine Düten von Staniol mit etwas getrocknetem Sande abzuwiegen, dann in den Sand einige Tropfen Blut fallen zu lassen, worauf die Stanioldüte geschlossen und sofort das Gewicht des Blutes bestimmt wird. Die Düte wird dann in gewöhnlicher Weise im Kjeldahl-Kolben verbrannt. (Vgl. die Lehrbücher der physiologischen Chemie von Hoppe-Seyler, Thierfelder, Salkowski, Kossel u. a.)

Der N-Gehalt beim Gesunden beträgt: 3,5—3,7 %.

5. Hämoglobinometrie.

Die Hämoglobinmesser älterer Konstruktion beruhen auf Vergleichung der Färbekraft des in bestimmter Proportion verdünnten Blutes mit empirisch hergestellten Normalfarben, die einem bestimmten Hb-Gehalt entsprechen. Die Fehler dieser Apparate sind erheblich und im Einzelfalle schwer kontrollierbar. Bessere Resultate geben die Methoden, bei welchen das Hb vor der Untersuchung in eine CO-Verbindung übergeführt und mit geaichten CO-Hb-Lösungen verglichen wird.

Der Hb-Gehalt beim Gesunden beträgt: 13—14 %.

a) Die Hämoglobin-Skala von Tallquist. Das einfachste Prinzip, die Färbekraft des Blutes zu messen, ist von Talquist in folgender Weise für die Praxis ausgeführt. In einem Buche, welches mit Filtrier-Papier-Blättchen ausgestattet ist, findet sich eine empirisch bestimmte farbige Skala, welche die Nüancen des Blutrotes in verschiedenen Abstufungen zeigt, in der Stärke von 10—100 % Hb steigend.

Es wird nun mit einem Filtrierpapierblatt ein Tropfen Blut aufgefangen, der sich spontan in dem Papier verteilt und nach Eintrocknung

in seiner Färbung mit der Skala verglichen wird. Nach meiner Erfahrung ist es zweckmäfsig, den runden Blutfleck nach der Eintrocknung mit einer Schere auszuschneiden und direkt auf die Farbskala zu legen, wodurch die Farbvergleichung noch genauer wird.

b) Bei dem **Hämoglobinometer von Gowers**[1]) wird eine kleine Quantität Blut (2,02 ccm) mit einer Pipette angesaugt, in ein graduiertes cylindrisches Gläschen eingeblasen, mit destilliertem Wasser die Pipette ausgespült und das Blut so weit verdünnt, bis seine Farbe genau derjenigen entspricht, welche die in einem zugeschmolzenen Gläschen enthaltene Karminpikrokarmingelatine (= 1 % wässeriger Lösung normalen Blutes) zeigt. An der Skala des Mischgläschens kann man ohne weiteres in Prozenten den Hb-Gehalt des Blutes ablesen.



Hämoglobinometer von Gowers.

Die Farbvergleichung geschieht, indem man die Gläschen gegen einen weifsen Hintergrund betrachtet.

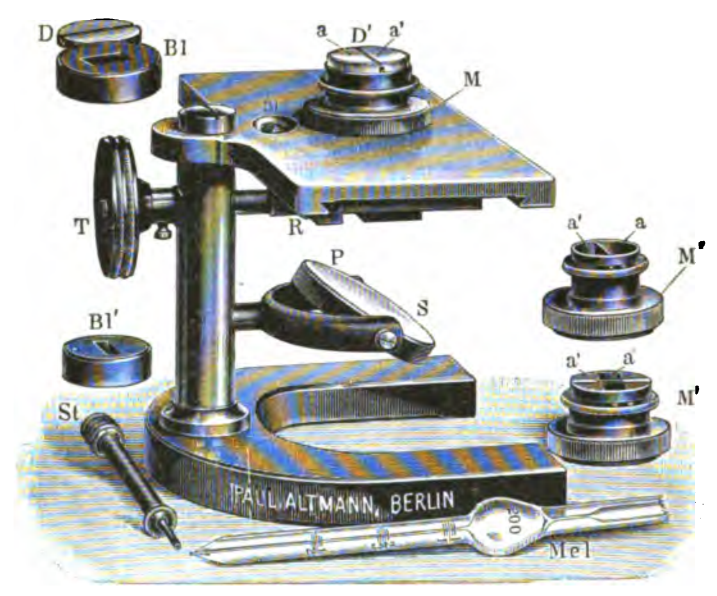
c) **Das Fleischl'sche Hämometer, von Miescher verbessert,** besteht aus den zur Blutentnahme nötigen Apparaten und einem nach Art des Thoma-Zeifsschen Melangeurs konstruierten Mischgefäfs, in welchem das Blut auf $^1/_{200}$, $^1/_{300}$, $^1/_{400}$ verdünnt werden kann. Als Verdünnungsflüssigkeit dient eine filtrierte 1 ‰ Na. carbon.-Lösung.

Die zweiteilige Untersuchungskammer des Apparates wird in der einen Hälfte mit reinem Wasser, in der anderen mit der Blutlösung beschickt, so dafs beiderseits ein konvexer Meniscus über der Oberfläche überragt und hiernach das Deckglas in der Richtung der Kammerscheidewand unter Vermeidung von Luftbläschen auf die Oberfläche der Kammer geschoben.

Die Untersuchung an dem Instrumente soll in einem völlig dunklen Raume, bei Tage in einer Dunkelkammer unter Benutzung eines Argand-Gasbrenners oder einer gewöhnlichen Petroleumlampe (nicht mit weifsem Lichte) vorgenommen werden. Die Färbekraft wird an einem mit Gradeinteilung versehenen, verschieblichen Glaskeil gemessen, der eine Rotfärbung von verschiedener Intensität zeigt. Eine zweite kleinere Doppelkammer kann zur Kontrolle der gröfseren ebenfalls be-

[1]) Für die praktische Benutzung dieses und der folgenden Apparate werden von den Fabrikanten genaue Gebrauchsanweisungen beim Bezuge der Apparate mitgeliefert, so dafs hier nur das Prinzip ihrer Funktion erläutert wird.

schickt und untersucht werden, worauf die Werte miteinander verglichen werden.



v. Fleischls Hämometer, von Miescher verbessert.

d) Methode von F. und G. Hoppe-Seyler (Zeitschr. f. physiol. Chemie 1896, B. XXI, S. 461). Mit einer Kapillarpipette werden 0,04—0,06 ccm Blut aufgesaugt, in einen kleinen, vielgeteilten Mefscylinder geblasen und die Pipette mit Wasser nachgespült. Hierzu wird ein Tropfen schwacher Sodalösung gethan und in das Gemisch Kohlenoxyd oder Leuchtgas eingeleitet.

Ein gleichweiter Cylinder wird mit einer 0,2 % CO-Hb-Lösung beschickt und beide Lösungen in einer Doppelpipette auf ihre Farbe verglichen. Zu der entnommenen Blutprobe wird so lange CO-Wasser hinzugesetzt, bis die Farbe der 0,2 % Lösung gleich ist. Aus der Menge der zur Verdünnung nötigen Flüssigkeit wird der Hb-Gehalt berechnet. Wenn z. B. 0,06 ccm Blut mit 4,2 ccm Wasser verdünnt waren, so ist der Hb-Gehalt:

$$\text{in } 100 \text{ ccm} = \frac{0{,}002 \,.\, 4{,}2 \,.\, 100}{0{,}06} = 14.$$

e) Die Methode von Nebelthau (XV. Kongr. f. inn. Med., S. 557) beruht ebenfalls darauf, dafs die Farbvergleichung des Blutes nach Überführung des Hb in CO-Hb mit einer Vergleichsflüssigkeit von CO-Hb (0,01 %) geschieht. Zur Ausführung der Vergleichung benutzt Nebelthau das Wolffsche Kolorimeter, welches auf dem Prinzipe beruht,

durch Veränderung der Flüssigkeitssäule in graduierten Cylindern bei durchfallendem Lichte Farbengleichheit herzustellen.

Der Apparat ist in sehr sinnreicher Weise mit Einrichtungen zur Einleitung von CO in die Mischungsflüssigkeiten versehen und die Farbvergleichung geschieht in sehr exakter Weise mit Hilfe eines Fresnelschen Prismenpaares und eines Fernrohres in einem runden Gesichtsfelde, welches durch die aneinanderstofsenden Prismenkanten in zwei Hälften geteilt wird, deren jede von je einem Cylinder ihr Licht erhält.

e) Bei der Methode von Zangemeister (Zeitschr. f. Biol. B. XXXIII. S. 72.) wird das zu untersuchende Blut lackfarben gemacht und in Methämoglobin übergeführt durch Zusatz von einigen Tropfen Äther und konzentrierter Kalinitritlösung zu dem in Wasser gelösten Blute. Die Farbvergleichung geschieht mit einer Normal-Methämoglobinglycerinlösung.

f) Die spektrophotometrische Methode von Vierordt und Hüfner (Vierordt, Die Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektren. Tübingen 1873. Hüfner, Zeitschr f. physiol. Chemie, B. I, S. 317). Das Prinzip ist folgendes: Die Eintrittsstelle eines Spektralapparates ist in eine obere und untere Hälfte geteilt, deren jede isoliert durch ein exakt gearbeitetes Schraubengewinde mit Gradeinteilung verengert und erweitert werden kann. Nachdem beide Hälften des Spaltes gleichweit eingestellt sind, wird vor die eine Hälfte in einem planparallelen Trögchen eine auf 1:100 oder 1:200 verdünnte Blutlösung gebracht, während die andere Hälfte frei bleibt. Man schaltet nunmehr mittels eines vertikalen Diaphragmas den gröfsten Teil des Spektrums aus und vergleicht die Absorptionsstreifen des Hämoglobin, indem man durch Drehung der Mikrometerschraube die Hälfte des reinen Spektrum auf denselben Grad von Lichtstärke reduziert, den das Absorptionsband des Hb zeigt.

Aus der abzulesenden Zahl der für die Einstellung nötigen Schraubendrehungen gewinnt man bei richtiger Konstruktion des Apparates ohne weiteres den Prozentgehalt an relativer Lichtstärke. Die negativen Logarithmen dieser Lichtstärkewerte bilden die sog. Extinktionskoeffizienten und die letzteren verhalten sich proportional dem Hb-Gehalt des untersuchten Blutes.

Nach Hüfner lassen sich aus diesen relativen Werten die absoluten Hb-Mengen berechnen, wenn man die von ihm ermittelte Konstante $A = 0{,}1154$ nimmt und die absolute Menge (c) berechnet aus $c = Aa$, wobei A der ermittelte Extinktionskoeffizient ist.

g) Methode von Jolles zur Bestimmung des Hb-Gehaltes aus dem Eisen des Blutes (Pflügers Arch., B. 65, 1897, S. 589). Das

Prinzip ist folgendes: 0,05 ccm Blut werden mit einer Pipette angesaugt, auf den Boden eines Platintiegels geblasen, die Pipette mit Wasser nachgespült. Diese Masse wird zuerst eingedampft und dann verascht. Die Asche wird mit 0,1 g gepulverten, wasserfreien sauren schwefelsauren Kaliums geschmolzen und 1—2 Minuten bei verstärkter Flamme erhitzt. Mit heifsem destillierten Wasser wird der Platintiegel ausgespült und die Masse in ein Glasgefäfs übergespült. Die kolorimetrische Vergleichung dieser Mischung geschieht, nachdem der Lösung 1 ccm Salzsäurelösumg (1:3) und 4 ccm Rhodanammoniumlösung



Ferrometer nach Jolles.

(7,5:100) zugesetzt sind, mit einer gleichartig behandelten Lösung einer bekannten Fe-Menge in einem zweiten gleichgrofsen Glasgefäfse.

Diese Methode ist für klinische Zwecke vom Autor im Detail ausgearbeitet worden und die hierzu nötigen Apparate etc. werden in kompendiöser Zusammenstellung als **Ferrometer** von Reichert in Wien geliefert.

Der Hb-Gehalt wird aus dem Eisengehalt in Prozenten nach der Formel $\frac{100\ m}{0,42}$ berechnet, wobei m die prozentische Eisenmenge bedeutet.

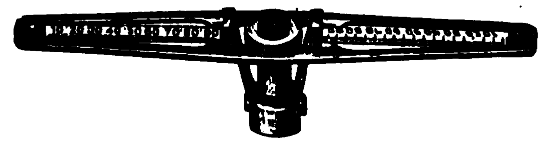
In ähnlicher Weise bestimmt Mackie (Lancet 1898, Jan. 22) den Eisengehalt eines Blutstropfens durch Farbvergleichung, indem er nach Veraschung des Blutes und Lösung in Salzsäure die durch Zusatz von Kalium thiocyanicum entstehende Rotfärbung mit einer gleichbehandelten Normal-Eisenlösung vergleicht.

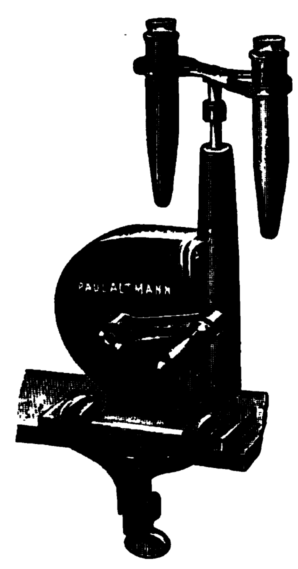
6. Die Untersuchungen des Blutserum.

Die Gewinnung der intercellulären Flüssigkeit des Blutes kann in verschiedener Weise bewirkt werden:

Für klinische Zwecke dürfte **die Gewinnung von Plasma** kaum in Frage kommen, es wird sich vielmehr vorzugsweise darum handeln, das Blutserum, d. h. Plasma minus Fibrin, zu erhalten.

Zur Darstellung von Plasma mufs man das Blut unter Bedingungen auffangen, welche eine Gerinnung desselben verhindern. Dies geschieht nach Landois, indem man das Blut auf 0° C. abkühlt und zu diesem Zwecke direkt aus der Ader in Mefscylinder fliefsen läfst, welche in Kältemischungen stehen.





Blut-Centrifuge mit Hämatokrit (S. 33).

Durch Zusatz von Alkalien, besonders Ammoniak, ferner von konzentrierter Lösung von Natriumsulfat, besonders aber durch geringe Mengen (0,002 : 1 ccm Blut) von Natriumoxalat wird ebenfalls die Gerinnung aufgehoben, die Blutkörperchen senken sich allmählich zu Boden und über diesem Blutkörperchensediment läfst sich das klare Plasma leicht mit Pipetten abheben.

Immer wird man berücksichtigen müssen, ob und wie stark durch Zusatz derartiger Chemikalien die Zusammensetzung des abgeschiedenen Plasma nicht nur in Bezug auf den Gehalt an Salzen, sondern auch an Wasser alteriert wird.

Im Tierexperiment kann man die Gerinnung des Blutes dadurch aufheben, dafs man dem Tiere ca. 0,3 g Pepton pro Kilo Körpergewicht intravenös einspritzt, wodurch für ca. 1 Stunde die Gerinnbarkeit aufgehoben wird. Nach den Untersuchungen von Heidenhain dürfte aber auch ein derartig behandeltes Blut Änderungen der Plasmabestandteile gegen die Norm aufweisen.

Blutserum erhält man, indem man Blut gerinnen läfst und nach 24—48 Stunden die klare gelbliche Flüssigkeit mit Pipetten vom

Coagulum abhebt, wobei man achtgeben muſs, daſs keine hämoglobinhaltigen Partikelchen des Blutkuchens mit abgesaugt werden.

Kleine Quantitäten Serum erhält man leicht in Kapillarröhrchen, deren Enden man nach 24stündigem ruhigen Stehenlassen abbricht, worauf das Coagulum vorsichtig aus der einen Öffnung mit Fingern oder Pincette herausgezogen wird, so daſs das Serum in dem Röhrchen zurückbleibt.

Zur schnellen Gewinnung von Serum empfiehlt es sich, das frisch entnommene Blut, bevor Gerinnung eingetreten ist, etwa $^1/_2$ Stunde lang zu zentrifugieren, ohne die Zusammensetzung des Blutes durch Zusatz chemischer Stoffe zu alterieren. Man erhält dann über der roten Blutkörperchenmasse eine gallertartige grauweiſse Masse, welche aus Fibrin und Serum besteht und aus der leicht einige Tropfen Serum zu gewinnen sind, die nach eigenen Untersuchungen die gleiche Konzentration wie das vom geronnenen Blute gewonnene Serum zeigen.

Bei allen auf die Gewinnung von klarem, d. h. nicht mit Hämoglobin vermischten Serum gerichteten Manipulationen muſs man äuſserst behutsam verfahren, da durch Erschütterung und Schütteln der Gefäſse, zumal bevor die Gerinnung eingetreten ist, ungemein leicht Blutfarbstoff in das Serum übertritt. Bei manchen Krankheiten ist das Hämoglobin anscheinend besonders locker an die Zellen gebunden, ebenso erhält man bei Hunden und Kaninchen leicht Hb-Übertritt in das Serum, und speziell möchte ich darauf aufmerksam machen, daſs beim Zentrifugieren durch Erschütterungen infolge unsanften Ganges der Zentrifuge leicht Hb in das Serum resp. Fibrin übertritt.

Hämoglobinämie nennt man den Zustand, in welchem gelöstes Hb im lebenden Blute cirkuliert. Man darf eine wirkliche Hämoglobinämie aber nur diagnostizieren, wenn bei der Entnahme und dem Gerinnenlassen des Blutes in so sorgfältiger Weise vorgegangen ist, daſs ein artifizieller Hb-Austritt mit Sicherheit auszuschlieſsen ist. In Fällen von Hämoglobinämie sieht das Serum makroskopisch rubinrot, oder wenn es sich um Methämoglobinämie handelt, sepiabraun aus. Spuren von Hb müssen spektroskopisch nachgewiesen werden.

Zu quantitativen Bestimmungen der Zusammensetzung des Blutserum genügen für klinische Zwecke:

a) **Die Bestimmung des spez. Gewichtes,** entweder nach der Methode von Schmaltz im Kapillarpyknometer oder der Methode von Hammerschlag durch Einbringen eines Tropfens in eine Chloroformbenzolmischung (s. S. 24).

Dasselbe ist beim Gesunden 1028—1030.

b) Die Bestimmung des Trockenrückstandes zur Ermittelung des Wassergehaltes (s. S. 24).

Beim Gesunden 10,0—10,5 %.

c) Die Ermittelung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl, wobei dieselben Momente wie beim ganzen Blute zu berücksichtigen sind (s. S. 25).

Beim Gesunden 1,2—1,4 %.

7. Das Volumen der roten Blutkörperchen und des Serum.

Für die Bestimmung der Volumverhältnisse von Blutzellen und Blutflüssigkeit mufs man berücksichtigen, dafs wir keinen sicheren Anhaltepunkt haben, aus dem das quantitative Verhältnis des Plasma während der Cirkulation des Blutes im Lebenden beurteilt werden könnte, da es unbekannt ist, wieviel von der Flüssigkeit frei, wieviel in den Zellen aufgespeichert cirkuliert.

Auch die vom Blute aufserhalb des Gefäfssystems gewonnene Menge Serum ist nur mit gewissem Vorbehalt quantitativ zu verwerten, denn es hängt von der Methodik ab, wieviel Serum abgeschieden wird. Es ist hiernach leicht verständlich, dafs die quantitativen Verhältnisse von Zellen zu Serum bei gesunden Menschen von den einzelnen Autoren ziemlich stark abweichend angegeben werden, und es wird sich für klinische Zwecke einstweilen auch hier darum handeln müssen, Vergleichswerte bei Anwendung einer und derselben Methodik zu sammeln und nicht die Resultate einer Untersuchung mit der Methode A ohne weiteres solchen, die mittels der Methode B gewonnen sind, gegenüberzustellen. Besonders unsicher sind die Methoden, bei welchen das Blut mit Salzen in Substanz oder Lösung versetzt wird, um die Trennung von roten Blutkörperchen und Serum zu erleichtern, denn die Salze verhalten sich keineswegs indifferent gegenüber der Abscheidung des Serum, und ihr Einflufs ist im Einzelfalle schwer mit Sicherheit zu bestimmen.

Das Volumen der r. Bl. beträgt beim Gesunden 45—50 %.

a) Bei dem **Hämatokrit von Hedin und Gärtner** werden kleine Quantitäten Blut in einer Kapillarröhre aufgesaugt, mit einer bestimmten Menge von Kaliumbichromatlösung (2,5 % Daland) verdünnt, zentrifugiert und die Sedimentmasse an einer Skala abgelesen (s. Apparat S. 31).

b) Bei der **spontanen Sedimentierung nach Biernacki** werden einige Kubikcentimeter Blut durch Venenpunktion entnommen, mit oxalsaurem Natron in Pulverform und zwar zu 0,2 %, d. h. pro Kubikcentimeter Blut mit 0,002 g Natriumoxalat gemischt und in einem

kleinen, graduierten Gläschen sich selbst überlassen. Nach 24 bis 48 Stunden haben sich die roten Blutkörperchen zu Boden gesenkt, ihre Säule wird, sobald keine weitere Senkung eintritt, gemessen und mit der darüber befindlichen Flüssigkeitsschicht verglichen. Biernacki berücksichtigt bei seiner Methode aber nicht lediglich das Sedimentvolumen, sondern hält auch die Sedimentierungsgeschwindigkeit und die Kurve der Sedimentierung für klinisch bedeutungsvoll. (Von Ottfr. Müller neuerdings bestätigt.)

c) **Der Blut-Voluminimeter von E. Grawitz** basiert ebenfalls auf dem Prinzip der spontanen Sedimentierung und ist zu dem Zwecke konstruiert worden, um die so wichtige Volumbestimmung leichter und an kleinen Blutmengen (ohne Venenpunktion) ausführen zu können.

Der kleine Apparat enthält in einem Kästchen cylindrische Glasröhrchen, welche vor dem Gebrauche in ein Glas mit Natriumoxalat in Pulverform mehrmals eingestochen werden, so daſs die weiſsen Krystalle des Salzes in dünner Schicht den Boden des horizontal gehaltenen Glasröhrchens bedecken.

In das so vorbereitete Glasröhrchen läſst man aus einem ergiebigen Schnitt in den Ohrzipfel schnell mehrere Tropfen Blut sich einsaugen, so daſs die Säule des Blutes mindestens $^3/_4$ der Länge der Glasröhre erfüllt.



Blut-Voluminimeter.

Nunmehr steckt man das Ende des Röhrchens, in welches das Blut eingetreten ist, in eine mit Wachs gefüllte kleine Hülse, stellt es vertikal in eins der Stecklöcher auf der oberen Platte des Apparates und läſst das Blut 24 Stunden lang sedimentieren.

Nach dieser Zeit findet sich am Boden der Blutsäule eine kleine rötlich-weiſse Oxalatschicht, darüber das rote Blutsediment, über diesem eine mehr oder weniger dünne graue Schicht von Leukocyten und darüber die Serum-Schicht.

Man stellt jetzt das in der Hülse befindliche Röhrchen an dem Rahmen mit der Skala ein, dreht die Skala so, daſs der Nullpunkt genau an der Scheide zwischen Oxalat- und Blutschicht steht, und notiert die Höhe der ganzen Säule, sowie die Höhe des roten Volumens, woraus man unschwer den Prozentgehalt des Blutkörperchen-Volumens berechnet.

d) Bei dem **Bleibtreu'schen Verfahren** werden zwei oder mehrere Portionen Blut in bestimmten Verhältnissen mit 0,6 prozentiger NaCl-Lösung versetzt und in der hiernach abgeschiedenen Flüssigkeit der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt. Durch Vergleichung des N-Gehaltes von verschieden verdünnten Sera kann man nach einer in Pflügers Archiv, Bd. LI, S. 151 entwickelten Formel indirekt das Volumen des Serum bestimmen, wobei allerdings die Voraussetzung gemacht ist, daſs die zugesetzte NaCl-Lösung den gleichen osmotischen Druck besitzt wie das zu untersuchende Blut.

e) Ein einfaches Verfahren besteht nach eigener Erfahrung darin, einige Kubikcentimeter Blut durch Venenpunktion zu gewinnen und in einem graduierten Gläschen etwa $^1/_2$ Stunde lang zu zentrifugieren. Bedingung ist, daſs das Blut schnell ausflieſst, so daſs die Zentrifugierung vor eingetretener Gerinnung beginnt. Die Zentrifuge muſs ohne Stoſsen und Rütteln glatt arbeiten. An der Gradeinteilung kann man nach beendeter Zentrifugierung ohne weiteres das Volumen von roten Blutkörperchen und Serum ablesen.

8. Spektroskopische Untersuchungen.

Für den Nachweis qualitativer Veränderungen des Blutfarbstoffes, sowie für den Nachweis von Blutspuren im Harn und anderen Flüssigkeiten genügt ein sog. Taschenspektroskop, während für quantitative Hb-Bestimmungen (s. S. 29) ein gröſserer Apparat nötig ist.

Die sichere Erkennung der Absorptionsstreifen erfordert für zweifelhafte Verhältnisse viel Übung und es ist, wie L. Lewin neuerdings mit Recht hervorhebt, von groſser Wichtigkeit, die einzelnen Teile des Spektrum bei möglichst engem Spalt zu untersuchen, da schwache Absorptionsbänder bei starkem Lichteinfall leicht übersehen werden können. Das Fernrohr muſs genau eingestellt werden, und Lewin empfiehlt, die Blutuntersuchung zunächst immer an einer so dicken Schicht zu beginnen, daſs nur Rot und Orange durchgelassen werden, damit zunächst mit voller Sicherheit festgestellt wird, ob eine Absorption in Rot vorhanden ist. Weiterhin verdünnt man das Blut mit destilliertem Wasser auf 0,5—1,0 : 100 und untersucht es am besten in planparallelen Gläschen, die mit einer Klammer vor dem Apparate befestigt werden.

a) **Oxyhämoglobin** besitzt zwei Absorptionsspektra zwischen den Fraunhoferschen Linien D und E, von denen das nach Rot zu gelegene etwas schmäler und intensiver ist.

b) **Reduziertes Hämoglobin,** welches z. B. entsteht, wenn zu Oxyhämoglobin altes Schwefelammonium zugesetzt wird, zeigt an Stelle

der beiden erwähnten Streifen einen einzigen breiten Streifen zwischen D und E, der von besonderer Bedeutung resp. Entscheidung ist bei dem Nachweise von:

c) **Kohlenoxyd-Hämoglobin.** Diese häufige Blutvergiftung dokumentiert sich makroskopisch in der hellroten Färbung des Blutes beim Lebenden wie bei der Leiche, doch kommt eine solche hellrote Färbung auch bei anderen Vergiftungen vor. Spektroskopisch erscheinen zwei Absorptionsstreifen, die von denen des Oxyhämoglobin zunächst kaum zu unterscheiden sind. Setzt man aber dem CO-Blute Schwefelammonium zu, so tritt nicht das Spektrum des reduzierten Hb auf, sondern die beiden Ränder bleiben erhalten. Eine Schwierigkeit kann in diesen sonst einfachen Verhältnissen dadurch entstehen, dafs neben dem CO-Hb mehr oder weniger normales O_2-Hb bei jeder Kohlendunstvergiftung vorhanden ist, so dafs der Zwischenraum zwischen den beiden Spektren keineswegs vollkommen frei ist, sondern eben eine geringe Reduktion und also auch ein Reduktionsspektrum eintritt. Diese Schwierigkeit, auf welche L. Lewin besonders aufmerksam macht, wird meiner Ansicht nach am leichtesten dadurch überwunden, dafs man neben dem auf Kohlendunstvergiftung verdächtigen Blute eine Probe normalen Blutes in ganz gleicher Weise behandelt und die Spektra vergleicht.

d) **Methämoglobin** entsteht unter sehr zahlreichen Bedingungen im Lebenden durch Einwirkung blutkörperchenzerstörender Gifte und erscheint auch im Harn bei konsekutiver Hämoglobinurie. Die Farbe des Methämoglobinblutes ähnelt dem Sepiabraun, so dafs man Methämoglobin z. B. im klaren Serum und im Urin meist sehr leicht makroskopisch erkennen kann.

Das Spektrum des Methämoglobin ist dadurch ausgezeichnet, dafs ein Absorptionsstreifen in der Nähe der Fraunhofer'schen Linie F, ein anderer in Rot resp. Orange erscheint, und dafs bei Zusatz von Schwefelammonium das Spektrum des reduzierten Hb erscheint.

e) **Hämatin,** das eisenhaltige Produkt, welches bei Hb-Zerfall gebildet wird, kommt vor als „Hämatin in saurer Lösung“ oder „Hämatin in alkalischer Lösung“.

Die Absorptionsstreifen des Hämatin in saurer Lösung sind fast die gleichen, wie die des Methämoglobins in Rot, ferner zwischen den Linien D und E und bei F gelegen.

Das Hämatin in alkalischer Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen, der annähernd mit dem einen Streifen des O_2-Hb zusammenfällt, nur etwas mehr nach Rot gerückt ist.

9. Blutkrystalle.

Die Darstellung der Teichmann'schen Häminkrystalle ist für die Erkennung kleinster Blutquantitäten nicht nur für forensische Zwecke von grofser Wichtigkeit, sondern ist klinisch z. B. für den sicheren Nachweis von Blut in den Fäces, welches aus dem Magen oder den obersten Darmpartien stammt, unentbehrlich.

Man läfst das zu untersuchende Material auf einem Objektträger unter Erwärmung antrocknen, bringt einen grofsen Tropfen Eisessig und ein Körnchen Kochsalz auf die Masse (bei Fäcesuntersuchungen ist das Kochsalz nicht nötig) dampft über der Flamme ohne zu starke Erhitzung ein und untersucht nach Aufbringung eines Tropfens Wasser und eines Deckglases bei mittelstarker Vergröfserung.

Die Häminkrystalle erscheinen meist haufenweise in grofser Menge als kleinste braune Rhomben mit spitzen Enden, manchmal auch als Büschelchen oder in Stäbchenform.

10. Alkalescenzbestimmungen.

Die Bestimmung der Alkalimengen im Blute stöfst auf grofse Schwierigkeiten. Der Kohlensäuregehalt im Blute wurde früher zu alkalimetrischen Untersuchungen bestimmt, in der Annahme, dafs der gröfste Teil der CO_2 im Blute an Alkalien gebunden sei und dafs also die Menge der gefundenen CO_2 in einem, wenngleich auch nicht ganz sicheren direkten Verhältnisse zu Menge des vorhandenen Alkali stehe. Diese Annahme hat sich indes aus verschiedenen Gründen als unhaltbar erwiesen, und da aufserdem die Ausführung der CO_2-Bestimmungen mit Schwierigkeiten technischer Art verbunden ist, so ist diese Methode für klinische Zwecke verlassen worden.

Titrimetrische Methoden wurden von Landois und Zuntz zur Bestimmung der Blutalkalescenz eingeführt.

a) Nach Landois wird die Titration für praktisch-klinische Zwecke in der Weise ausgeführt, dafs kleine abgemessene Quantitäten Blut in Gemische von konzentrierter neutraler Natriumsulfatlösung mit Weinsäurelösungen von verschiedener Verdünnung gebracht werden, worauf mit Lakmuspapier geprüft wird, welches Gemisch durch eine bestimmte Quantität Blut neutralisiert wird. (Die genaue Technik s. Landois, Physiologie, S. 16).

b) Von Zuntz und Loewy wurde nachgewiesen, dafs bei den Titrationen nach der älteren Methode nicht das ganze im Blute enthaltene Alkali zur Bestimmung komme, dafs besonders ein Teil der in den roten Blutkörperchen enthaltenen alkalischen Werte unberücksichtigt

bleibt und die mit den älteren Methoden ermittelten Werte daher zu niedrige Zahlen angeben.

Nach Loewy mufs das Blut lackfarbig gemacht werden durch Auflösung der roten Blutkörperchen, um das in diesen enthaltene Alkali für die Titrierung zugänglich zu erhalten. Zu diesem Zweck läfst Loewy in ein 50 ccm fassendes, an seinem Halsende graduiertes Gläschen, welches 45 ccm oxalsaures Ammon enthält, Blut einlaufen, notiert an den Marken das Volumen des Blutes und mischt die Oxalatlösung mit dem Blut, welches hierbei lackfarbig wird und nicht gerinnt. 5 ccm dieses Gemisches werden mit $^1/_{25}$ Normalweinsäurelösung titriert und die Reaktion durch Aufbringung eines Tropfens auf Lakmoïdpapier geprüft. Letzteres wird durch Tränken von Kopierpapier mit neutralisierter alkoholischer Lakmoïdlösung hergestellt. Die Randzone des durch Diffusion im Papier sich verteilenden Tropfens zeigt den Farbumschlag am deutlichsten, doch gehört bei diesen, wie auch den im folgenden erwähnten Titrationen eine gewisse Übung und Erfahrung zum Erkennen des richtigen Momentes des Farbumschlages.



Alkalimeter von Engel.

c) Der Blutalkalimeter von C. S. Engel stellt eine Modifikation des vorhergehenden Verfahrens dar und ist für Untersuchungen kleiner Quantitäten bestimmt. Nach dem Autor ist das Verfahren folgendes:

Ein grofser Blutstropfen wird in die Kapillarpipette bis zur Marke 0,05 hineingesogen, dann destilliertes Wasser nachgezogen, bis die Marke 5,0 erreicht ist. Nachdem leicht geschüttelt worden, wird das nun lackfarben gewordene Blut in das beigegebene Gläschen gebracht. Zur Titrierung wird in die Burette, die an dem auszuschraubenden Burettenhalter zu befestigen ist, eine $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure gebracht, das ist 1 Gramm Acid. tartaricum auf 1 Liter Aq. dest. Es wird nun tropfenweise die Weinsäure so lange in die Blutlösung hineinfallen gelassen, bis ein auf das Lakmoidpapier gebrachter Blutstropfen an seinem Rande einen deutlichen roten Kreis zurückgelassen hat. Diese Endreaktion tritt bei normalem Blut etwa beim zehnten Weinsäuretropfen (etwa 0,5 ccm) ein. Die Blutmischung darf nicht mit dem Stab auf das Papier **gewischt** werden.

Berechnung. Angenommen, es sind 0,5 ccm Weinsäure zum Neutralisieren von 0,05 ccm Blut verbraucht worden, so werden für 100 ccm Blut 1000 ccm $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure gebraucht. Da das Äquivalentgewicht der Weinsäure $\left(\frac{C4H6O6}{2}\right) = 75$,

das des Natriumhydrats (NaHO) = 40 beträgt, so sättigt ein Liter Wasser, in welchem 75 gr Weinsäure gelöst sind, 40 gr NaOH, also ein Liter $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure $\frac{40}{75}$ g oder 533 mg NaOH. Die Alkalescenz von 100 ccm Blut entspricht also 533 mg NaOH.

d) **Brandenburg** rät von der Verwendung so kleiner Blutmengen wie bei dem Engel'schen Verfahren ab. Er fängt in einem graduierten Cylinder von 30 ccm, welcher mit 10 ccm 0,2 % Ammonoxalatlösung beschickt ist, 5—8 ccm Blut aus der Vene auf, füllt auf 30 ccm auf und titriert gegen Lakmoïdpapier mit $^1/_{10}$ Normalweinsäurelösung.

Mit Recht verlangt Brandenburg, daſs gleichzeitig die Konzentration des Blutes, am besten durch N-Analyse, bestimmt wird, da durch den Eiweiſsgehalt des Blutes die Alkalescenz wesentlich beeinfluſst wird. (Zeitschr. f. klin. Med. B. XXXVI. 1899.)

Neuerdings ist von Brandenburg[1]) **die Alkalispannung des Blutes** in Krankheiten untersucht worden. Darunter wird nach dem Vorgange von Loewy-Zuntz die Menge diffusiblen Alkalis in 100 ccm Blut verstanden, bei Gesunden etwa 20 % des gesamten mit Lakmoïd titrierten Blutalkalis. Die Trennung des diffusionsunfähigen an Eiweiſs gebundenen und des diffusiblen Alkali geschah mittels der von Loewy und Zuntz dafür empfohlenen Dialyse. Für klinische Zwecke empfiehlt sich folgendes Verfahren. Durch Venenpunktion werden 80—100 ccm Blut entleert und durch Schlagen defibriniert. Die Alkaleszenz wird zunächst in 5 ccm Blut, das mit der vierfachen Menge Aqua destillata verdünnt und dadurch lackfarben gemacht ist, mit Lakmoïdpapier und Weinsäure titriert. Dann werden 20 ccm Blut in einen feuchten, unten mit Gummistopfen zugebundenen Pergamentschlauch von etwa 16 cm Höhe und 4 cm Lichtung gebracht, und der Schlauch in einen oben mit Deckel versehenen Glascylinder von 20 cm Höhe und 5 cm Lichtung hineingestellt, in dem sich 50 ccm einer mit isotonischer Kochsalzlösung hergestellten Natronlauge befinden, deren Prozentgehalt an Alkali den fünften Teil von dem des Blutes beträgt. Mit einem geeigneten dicken Glasstabe wird das Blut öfters umgerührt. Nach 24stündiger Diffusion wird das Alkali in der Innen- und Auſsenflüssigkeit titriert. Beim Blute Gesunder, bei dem etwa 300 g Alkaleszenz und 3,2 % Stickstoff gefunden wurden, betrug die Alkalispannung den fünften Teil, also 60 mg NaOH in 100 ccm Blut. Bei krankhaft verändertem Blut wurden gleichzeitig mehrere Dialysen angesetzt, in denen die Auſsenflüssigkeiten den vierten oder sechsten Teil an Prozenten Alkali hatten, wie das zu untersuchende Blut. Dadurch gelang es auch in patho-

---

[1]) Sitzung des Vereins für Innere Medizin vom 25. November 1901.

Werden zwei verschiedene Flüssigkeiten von verschiedener molekulärer Konzentration direkt zusammengebracht, so findet alsbald eine gegenseitige Bewegung statt, welche die Differenzen der Konzentration ausgleicht, ein Vorgang, den man als Diffusion bezeichnet (van t'Hoff). Werden die beiden verschieden konzentrierten Flüssigkeiten dagegen durch eine Scheidewand getrennt, welche nur für das Lösungsmittel z. B. Wasser oder für die gelösten Stoffe z. B. Zucker oder Salze durchlässig ist (semipermeable Membran), so findet ein Durchtritt des Lösungsmittels oder des gelösten Stoffes durch die Membran statt (Endosmose und Exosmose), ein Vorgang, welcher durch eine genau bestimmbare Kraft — den osmotischen Druck — bewirkt wird.

Durch direkte Manometermessung läfst sich z. B. nachweisen, dafs eine 1 $^{0}/_{0}$ Zuckerlösung bei 7° einen osmotischen Druck von $^{2}/_{3}$ Athmosphären erzeugt.

Dieser osmotische Druck in verdünnten Lösungen spielt nun in der Physiologie bei zahllosen Vorgängen des Austausches von Flüssigkeit durch die Membranen der Organe und die Gefäfswände neben den eigentlichen sekretorischen Funktionen der Zellen eine unzweifelhaft aufserordentlich wichtige Rolle. Speziell beim Austausch von Flüssigkeit zwischen Blutplasma und Geweben durch die Kapillarwände kommen aufser anderen Funktionen der lebenden Gefäfswände die Gesetze des osmotischen Druckes zur Anwendung.

Durch die geistvollen Berechnungen von van t'Hoff hat sich ergeben, dafs neben anderen Methoden die Bestimmung der Erniedrigung des Gefrierpunktes in verdünnten Lösungen ein sicheres Merkmal der molekulären Konzentration, also des osmotischen Druckes ist, und da diese Bestimmungen an kleinere Mengen von Serum, Gewebsflüssigkeit etc. ausführbar sind, so ist diese Methode für klinische Zwecke sehr brauchbar.

Nach van t'Hoff ist der osmotische Druck in verdünnten Lösungen rechnerisch zu bestimmen und zwar entspricht die Herabsetzung des Gefrierpunktes um je einen Grad Celsius unter 0° einem osmotischen Drucke von rund 12 Atmosphären.

Mit dem Werte Δ bezeichnet man die Erniedrigung des Gefrierpunktes einer verdünnten Lösung.

Für das gesunde menschliche Blut beträgt dieser Wert durchschnittlich 0,56° C.

Zur praktischen Ausführung derartiger Bestimmungen dient am besten nach Beckmann (1888) der beistehend abgebildete Apparat. Das Glas *a* enthält ein in

0,01 Grade geteiltes Thermometer und einen aus Platindraht gebogenen Rührer. Es wird mit einer gewogenen Menge des Lösungsmittels beschickt, in ein etwas weiteres Glas *b* gesetzt, welches als Luftmantel dient und dann in den Deckel eines starken Glases *c* gesetzt, welches Wasser oder eine Kältemischung enthält, deren Temperatur 2° bis 5° unter dem Erstarrungspunkte der Flüssigkeit liegt. Man beobachtet nun unter stetem Rühren (dessen Wirkung noch durch einige in *a* hineingebrachte Schnitzel von Platinblech unterstützt wird) das Thermometer. Es sinkt anfangs infolge von Überkältung unter den Gefrierpunkt, um sich alsdann plötzlich, indem sich feste Substanz ausscheidet, auf denselben zu erheben. Hat man auf diese Weise zuerst genau den Erstarrungspunkt des Lösungsmittels bestimmt, so bringt man (aus einem gewogenen Glase) ein bekannte Menge des zu untersuchenden Stoffes in *A* durch den Stutzen hinein, vermischt und wiederholt den Versuch. Die Erstarrung tritt jetzt bei niedrigerer Temperatur ein, und der Unterschied beider Temperaturen ist der Wert Δ (nach Ostwaldt, Grundrifs der allg. Chemie).



Für Untersuchungen am menschlichen Blute kann man entweder das Blut selbst benutzen, nachdem man es durch Schlagen mit einem Stabe defibriniert hat, oder man nimmt das durch Koagulation oder Centrifugieren gewonnene Serum. Die Flüssigkeitsmenge, die für den Beckmann'chen Apparat erforderlich ist, beträgt 8—10 ccm, man mufs also von defibriniertem Blute die gleiche Quantität mittels Venenpunktion entnehmen, für Serum-Bestimmungen mindestes die doppelte Menge von Blut, um 10 ccm Serum zu erhalten.

12. Jodreaktion im Blute.

Behandelt man lufttrockenes Blut mit Jod, so lassen sich bei Gesunden und besonders stark in gewissen Krankheiten braungefärbte kleine Schollen nachweisen, die besonders in der peripherischen Zone des Leukocytenprotoplasma, aber auch extracellulär vorkommen. Uber die Bedeutung dieser jodophilen Substanzen ist im Kap. „Leukocyten“ ausführlich berichtet.

Für das Studium dieser im Blute meist spärlich vertretenen Reaktion empfehlen sich Eiterzellen der verschiedensten Provenienz, d. h. solche aus bakteriellen Infektionsherden ebenso wie solche aus sog. aseptischen Eiterungen, da in diesen Zellen stets sehr ausgesprochene Jodreaktion auftritt.

Zur Untersuchung läfst man das auf dem Deckglas ausgestrichene

Blut an der Luft trocknen und bettet es dann ohne weitere Fixation in einem Tropfen einer Jodgummilösung ein:

Jod. pur. 1,0
Kal. jodat. 3,0
Aqu. destill. 100,0
Gummi arab. im Überschufs.

Ehrlich empfiehlt, das Präparat in ein geschlossenes, Jodkrystalle enthaltendes Gefäfs zu legen, in dem es sich in wenig Minuten dunkelbraun färbt und es dann mit einer gesättigten Lävuloselösung einzubetten.

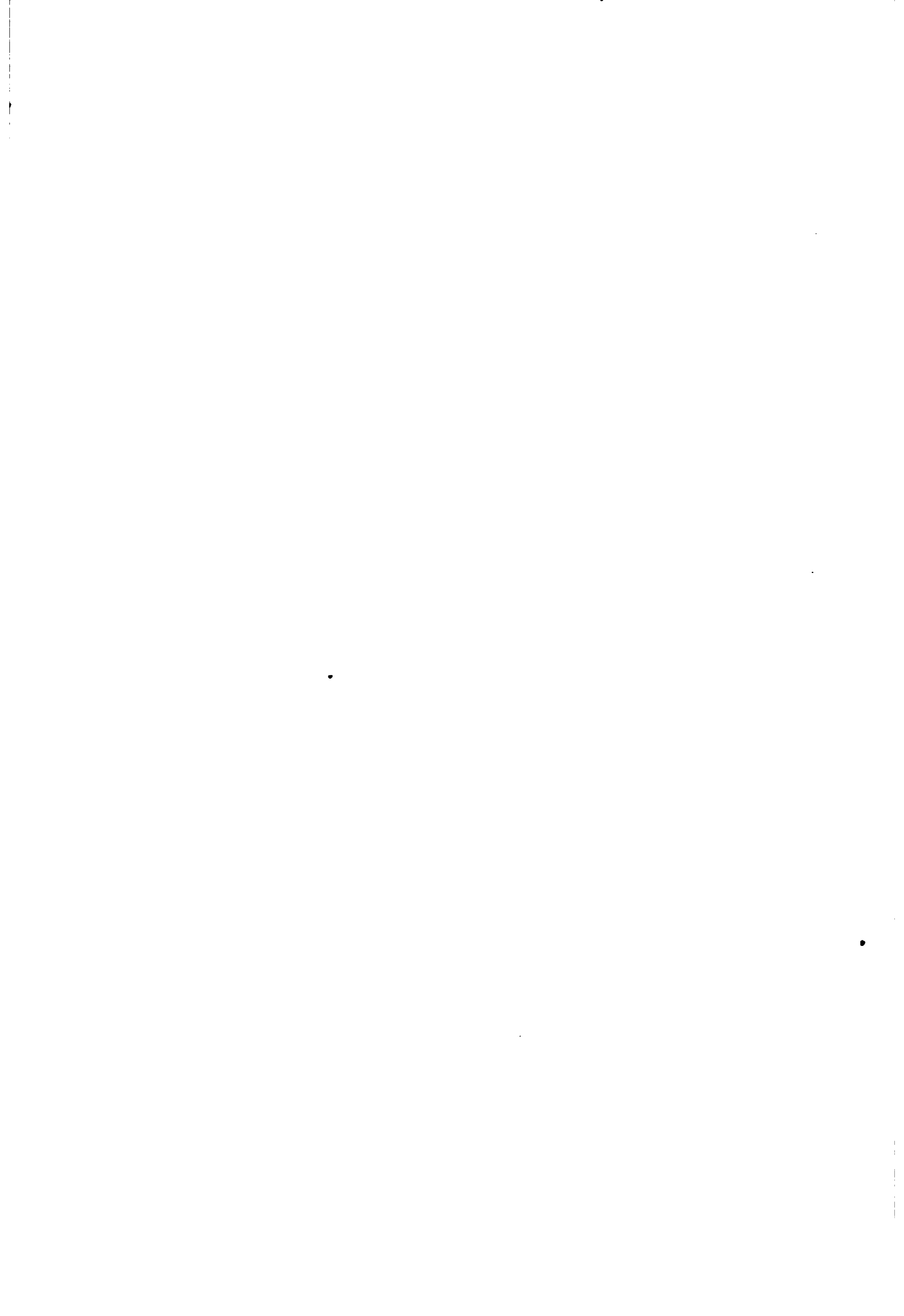
13. Fett im Blute.

Zum qualitativen Nachweis von Fett kann man dasselbe makroskopisch am deutlichsten dadurch sichtbar machen, dafs man das Blut in dünnwandigen Kapillarröhrchen auffängt, und diese horizontal einige Zeit liegen läfst, worauf die oberste Schicht des Blutes wie mit Mehlstaub bestäubt, rahmartig aussieht. In vielen Fällen gelingt es übrigens, das Fett in Form allerfeinster Tröpfchen mittels Ölimmersion bei starker Abblendung im Plasma sichtbar zu machen. Nach Gumprecht kann man an Deckglas-Trockenpräparaten zunächst eine Färbung mit Osmiumsäure vornehmen, wodurch die Tröpfchen schwarz gefärbt werden, und nachher zum sicheren Nachweise der Fettnatur derselben diese gefärbten Tröpfchen durch Eintauchen des Deckglases in Äther, Xylol etc. zum Auflösen bringen.

Quantitativ ist das Fett im Blute von Bönniger (Zeitschr. f. klin. Med. B. XLII) und von Engelhardt (D. Arch. f. klin. Med. B. LXX) bestimmt worden, doch sind die Untersuchungsresultate beider recht verschieden. Die Methodik mufs in den Originalien nachgesehen werden.

II. Teil.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Physiologie des Blutes.



IV. Kapitel.

Physiologische Veränderungen der Blutmischung.

A. Allgemeines.

Das Blut ist ein Gewebe des menschlichen Körpers, dessen Intercellularsubstanz, zum Unterschiede von anderen Geweben, flüssiger Natur ist, und dessen zellige Bestandteile zufolge der stetigen Strömung dieser flüssigen Substanz in fortdauernder starker Bewegung begriffen sind, gegenüber den stabilen zelligen Elementen anderer Gewebe. Diese dem Blute durch die Herzkraft mitgeteilte Bewegung ermöglicht demselben seine wichtigen Funktionen auszuüben, nämlich die zur Ernährung und zum Aufbau der Gewebe nötigen Stoffe aufzunehmen und allen Teilen des Organismus zuzuführen, auf der andern Seite die Produkte des Stoffwechsels allerorts fortzuschaffen und an die secernierenden Organe abzugeben.

Diese überaus vielseitige Funktion des Blutes, deren hohe Bedeutung für den Organismus hier nicht ausführlich behandelt zu werden braucht, bedingt ein sehr inniges Wechselverhältnis des Blutes zu allen Organen des Körpers, als dessen Folge sich für die Pathologie die wichtige Thatsache ergiebt, dafs jede Erkrankung eines Organs von einer Veränderung der Blutzusammensetzung gefolgt sein mufs, die bei geringeren Störungen der Zellthätigkeit sich naturgemäfs unserer immerhin groben Analyse entzieht, bei stärkeren Graden jedoch deutlich nachweisbar sein kann. Auf der anderen Seite ist ebenso klar, dafs eine fehlerhafte Zusammensetzung des Blutes vielseitige Störungen im Organismus zur Folge haben mufs, da eben die Ernährung aller Gewebe von der Versorgung mit Blut abhängig ist.

Wenn sich somit von vornherein die hohe Wichtigkeit ergiebt, welche die Untersuchung des Blutes am Krankenbette besitzt, so kommt

noch hinzu, dafs es fast kein Gewebe des menschlichen Körpers giebt, von dem wir so leicht und ohne Belästigung für den Patienten Proben entnehmen und nach allen Richtungen hin physikalisch und chemisch exakt untersuchen können, wie es bei dem Blute möglich ist. Man sollte also von vornherein annehmen, dafs die Kenntnis der Veränderungen des Blutes bei den verschiedenen Krankheiten zu den geklärtesten Kapiteln in der klinischen Symptomenlehre gehöre.

Dem ist jedoch keineswegs so. Vielmehr herrschen gerade auf diesem Gebiete noch zahlreiche Unklarheiten, und wenn man demgegenüber die fast übergrofse Litteratur der physiologischen und klinischen Blutuntersuchungen betrachtet, so mufs man sich sagen, dafs hier trotz der leichten Gewinnung des Untersuchungsmaterials und trotz der Möglichkeit, dasselbe nach jeder Richtung zu untersuchen, Schwierigkeiten obwalten müssen, die einer besseren Ausnutzung des Beobachtungsmaterials hindernd im Wege stehen.

Diese Schwierigkeiten wachsen, je tiefer man in die einzelnen Fragen der Blutpathologie eindringt und je häufiger man Blut histologisch und nach physikalisch-chemischer Richtung hin untersucht, um so mehr drängt sich die Überzeugung auf, dafs bei der Verwertung der Blutbefunde für die klinische Diagnose im ganzen und für die pathologischen Veränderungen des Blutes im speziellen Grenzen gezogen sind, die zur Vorsicht bei der Verwertung der Befunde mahnen.

Äufserst selten lassen sich im Blute spezifische Befunde erheben, welche ohne weiteres auf die Natur der Erkrankung hinweisen und eindeutig zu verwerten sind, z. B. wenn es sich um die Parasiten der Malaria oder um die charakteristischen Leukocyten bei der Leukämie handelt, im übrigen sind aber fast alle Veränderungen, welche wir bei unseren Untersuchungen im Blute finden, vieldeutig und nicht ohne weiteres für die Diagnose zu verwerten.

Diese Schwierigkeit in der richtigen Deutung von Blutbefunden rührt daher, dafs das Blut schon in physiologischen Verhältnissen keine gleichmäfsige und konstant gleichbleibende Zusammensetzung zeigt, vielmehr durch eine so grofse Zahl von allerverschiedensten Einflüssen Veränderungen erleidet, dafs es häufig schwierig zu entscheiden ist, ob ein einmaliger, mit dieser oder jener Untersuchungsmethode erhobener Blutbefund sich noch innerhalb der physiologischen Grenzen hält, oder schon als pathologisch anzusehen ist.

Im Folgenden finden sich die wichtigsten Faktoren zusammengestellt, welche das Blut unter physiologischen Verhältnissen in seiner Zusammensetzung beeinflussen:

1. **Das Lebensalter** ist von Bedeutung sowohl für den Gehalt des Blutes an roten und weifsen Zellen, wie auch an Hämoglobin und für die morphologische Beschaffenheit der Zellen. Nach den übereinstimmenden Angaben zahlreicher Autoren, wie Hayem, Sörensen, Otto, Toennissen, Schwinge werden die Kinder mit einer abnorm hohen Zahl von roten Blutzellen geboren, die bis zu 6,9 Millionen im cmm gezählt worden sind. Häufig steigt die Zahl in den ersten drei Lebenstagen noch weiter und zwar, wie Tietze wohl mit Recht bemerkt, durch Eindickung des Blutes infolge von Wasserabgabe durch die Atmung und Perspiration bei gleichzeitiger sehr geringer Nahrungszufuhr in dieser ersten Lebensepoche. Interessant ist, dafs beim Neugeborenen die Zahl der roten Blutzellen um so höher ist, je später die Abnabelung erfolgt, aufserdem zeigen nach Schiff gut entwickelte Neugeborene höhere Zahlen als schwächliche.

Entsprechend diesen Zahlen ist auch das spez. Gew. des Blutes Neugeborener verhältnismäfsig hoch und beträgt nach Schiff 1070—1080, nach Monti 1056—1066, im Mittel 1060. Auffällig hoch sind die Zahlen der Leukocyten in diesem Alter, die z. B. von Hayem in den ersten drei Lebenstagen auf 18000 angegeben werden.

Diesem im Beginne des extrauterinen Lebens vorhandenen Überschufs an Zellen und Eiweifsgehalt des Blutes folgt ein Absinken, welches für rote Blutkörperchen und Hämoglobin schon in der zweiten Lebenswoche beginnt, so dafs für das spätere Kindesalter 4,5 Millionen Zellen das Mittel zu sein scheinen, dem nach Monti ein spez. Gew. von 1050—1054 entspricht, das nach seinen Untersuchungen vom 2. Monate bis zum 10. Jahre wenig Änderung zeigt. Auch Schwinge giebt für das erste Jahrzehnt als Durchschnitt 4,5 Millionen und 13,6 % Hämoglobin an, während im zweiten Jahrzehnt 5,2 Millionen Zellen und 18,3 % das Mittel bilden. Bei Männern bleiben diese Zahlen ziemlich konstant bis in das hohe Alter, bei Frauen tritt nach dem Klimakterium, wenn die Blutverluste der Menstruationen fortfallen, eine Erhöhung dieser Werte ein.

Nach neueren Untersuchungen von Friedjung sind zwei Perioden des Kindesalters durch eine besondere Zunahme an Eisen im Blute ausgezeichnet, nämlich die Periode des Überganges von der reinen Milchkost zur allgemeinen gemischten Kost und zweitens die Periode der Geschlechtsreife.

Die Zahl der Leukocyten bleibt während des ganzen ersten Jahrzehnts erhöht, wie z. B. die Durchschnittszahlen von Schwinge ergeben, welcher für diese Zeit 12900 Leukocyten als Mittelwert fand.

Morphologisch ist von den roten Zellen zu erwähnen, dafs beim Neugeborenen hin und wieder kernhaltige Exemplare ge-

funden werden, die nicht ohne weiteres auf Unreife der Frucht schliefsen lassen. Bei einer Serie von 15 ausgetragenen Neugeborenen, die ich vor Jahren in der Charité zu untersuchen Gelegenheit hatte, fand ich dreimal, also bei 20 %, kernhaltige rote Zellen.

Die früher von einigen aufgestellte Behauptung, dafs in der ersten Lebenszeit besonders viele kleine Zellen (Mikrocyten) vorhanden seien, trifft m. E. nicht zu.

Wichtiger sind die Verhältnisse der Leukocyten, welche nach den Untersuchungen von Hayem, Rieder, Gundobin, Japha im Säuglingsalter ein auffälliges Prävalieren der mononukleären Formen gegenüber den polynukleären erkennen lassen, so dafs z. B. nach Japha sich in diesem Alter nur 42 % polynukleäre Zellen gegenüber 58 mononukleären finden, ein Verhältnis, das nach meinen eigenen Erfahrungen mit geringen Abweichungen auch noch bis zum sechsten Jahre bestehen bleibt. Beim Erwachsenen stellt sich das Verhältnis der vielkernigen zu den einkernigen durchschnittlich auf 75:25 %.

Auch die Leukocytosen des ersten Kindesalters sind in vielen Fällen durch ein Prävalieren der einkernigen Formen, oft aber auch durch das Auftreten atypischer Formen, z. B. mononukleärer Zellen mit neutrophiler Granulation charakterisiert.

Interessant ist die Beobachtung von Schiff, wonach Neugeborene in Grofswardein (Ungarn) erheblich höhere Durchschnittswerte für Hb zeigten, als solche in Prag. Auch erwachsene Knaben von 17 Jahren zeigten in Grofswardein 6,7 Mill. r. Blutk., 1063 spez. Gew. und 103 % Hb, mithin sehr hohe Werte. Doch scheint es mir fraglich, ob man diese übernormalen Werte, wie es Schiff thut, ohne weiteres auf Eigentümlichkeiten der Nationalität beziehen soll.

2. **Das Geschlecht** bedingt einen eigenartigen Unterschied im Gehalte des Blutes an roten Zellen, Hämoglobin und Gesamttrockensubstanz, indem erwachsene Frauen für alle drei Bestandteile niedrigere Durchschnittswerte zeigen, als Männer. Dabei ist von besonderem Interesse, dafs bis zur Mitte des zweiten Jahrzehnts nach den Angaben von Hayem, Monti, Schwinge u. a. noch kein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern besteht, dafs sich dieser vielmehr erst während der Geschlechtsreife ausbildet, und dafs nach dem Klimakterium sich die Zusammensetzung des weiblichen Blutes dem männlichen nähert. Es liegt hiernach nahe, den Geschlechtsfunktionen des Weibes, also besonders der Menstruation die Schuld an dieser Differenz zu geben, indes ist hiermit noch keineswegs eine Erklärung gegeben, denn die Menstruation ist erstens ein physiologischer Vorgang und es ist nicht wohl anzunehmen, dafs ein solcher Jahrzehnte lang dauernder Vorgang einen gleichsam physiologisch schädigenden Einflufs auf das Blut ausüben könne. Zweitens

ist zu berücksichtigen, dafs Blutungen einen der stärksten Reize auf die blutbildenden Organe ausüben, so dafs mit Sicherheit anzunehmen ist, dafs der menstruale Blutverlust in kurzem wieder völlig ausgeglichen wird.

Thatsächlich geht auch aus den Untersuchungen von Hayem, Scherpf und Reinl hervor, dafs unmittelbar nach der Menstruation bei gesunden Frauen keine Verminderung, sondern eher eine Vermehrung der Zellen und des Hb-Gehaltes eintritt.

Die physiologische minderwertige Zusammensetzung des weiblichen Blutes erklärt sich meines Erachtens als Anpassungsvorgang an die Funktionen des weiblichen Organismus im allgemeinen. Wir wissen, dafs auch bei Männern die Zahlen der roten Blutkörperchen schwanken, und dafs die kräftig konstituierten mehr Zellen besitzen, als schwächliche Individuen (Hayem). Es mufs daher die körperliche Thätigkeit, welche bei den Frauen nach dem Eintritt in das erwachsene Alter in allen Ständen gegenüber der Thätigkeit der Männer durchschnittlich viel geringer ist, das Moment sein, welches die niederen Durchschnittswerte im Blute der Frau bedingen, denn ebenso, wie man bei Männern mit schwacher Konstitution niedrige Werte findet, giebt es auf der andern Seite Frauen von kräftiger Konstitution, die relativ hohe Werte zeigen.

Man wird daher annehmen dürfen, dafs die niedrigeren Werte für rote Blutzellen und Hämoglobin bei Frauen nicht eine Folge der sexuellen Vorgänge, sondern ebenso wie bei schwächlichen Männern eine Folge der relativ geringeren Muskelthätigkeit sind, infolgederen der Bedarf an Sauerstoffträgern geringer ist, als bei Individuen mit starker Muskelthätigkeit.

3. Zu gewissen Tageszeiten treten Schwankungen der Blutzusammensetzung ein, zum Teil bedingt durch die Nahrungsaufnahme und abhängig von dem Flüssigkeitsgehalt derselben, wie im Kapitel „Digestionsapparat“ näher ausgeführt wird. Auch das Zahlenverhältnis der weifsen Blutkörperchen ist gewissen Tagesschwankungen unterworfen, welche zeitweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftreten.

4. Die individuellen Unterschiede in der Blutzusammensetzung sind sehr beträchtlich. Die Normalzahlen der einzelnen Blutbestandteile schwanken in ziemlich weiten physiologischen Grenzen, und wenn auch nicht ohne weiteres aus dem gesunden Kolorit der Haut eines Individuums oder aus allgemeiner blasserer Hautfärbung auf einen vermehrten oder verminderten Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen oder Hämoglobin zu schliefsen ist, so gilt doch nach den Untersuchungen von Leichtenstern, Hayem u. a., die sich durch eigene Erfahrungen vollständig bestätigen, als erwiesen, dafs Menschen mit kräftiger

Konstitution und gut entwickelter Muskulatur höhere Werte an roten Zellen, Hb und Gesamteiweifs besitzen, als solche mit schwächlicher Konstitution.

Diese Thatsache, welche, wie eben erwähnt, auch die Differenzen im weiblichen Blute gegenüber dem männlichen zu erklären geeignet ist, beansprucht ein besonderes Interesse auch für die Pathologie des Blutes, und wir werden an verschiedenen Stellen bei Besprechung anämischer Zustände darauf zurückkommen.

In kurzen Worten ausgedrückt, ergiebt sich aus allen klinischen Untersuchungen, dafs der Gehalt des Blutes an Gesamteiweifs und speziell an Hämoglobin proportional ist der Muskelthätigkeit oder mit anderen Worten, dafs unter physiologischen Verhältnissen die Menge der Sauerstoffträger im Blute der Summe der Oxydationen des Organismus entspricht.

Ausnahmen von diesem gesetzmäfsigen Verhalten des Blutes bei gesunden Menschen sind immer nur scheinbare, denn, wie wir später sehen werden, lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres aus der Zusammensetzung eines einzelnen Blutstropfens erschliefsen, sondern wir haben die Gesamtmenge des Blutes dabei zu berücksichtigen, die ihrerseits von der Gesamt-Kapazität des Gefäfssystems abhängt. Dafs aber auch die Entwickelung des Gefäfssystems beim Heranwachsen des Organismus in direkter Abhängigkeit von der Beschaffenheit und Thätigkeit der Muskulatur steht, dürfte kaum zu bezweifeln sein und diese Thatsache erfordert bei der Besprechung gewisser Anämien nach der ätiologischen wie nach der therapeutischen Richtung eine besondere Aufmerksamkeit.

5. Die Gesamtmenge des Blutes. Im Anschlusse an diese Erwägungen sei schon hier auf einen Punkt hingewiesen, der bei vielen hämatologischen Studien die gröfsten Schwierigkeiten bereitet, dafs wir nämlich keine Möglichkeit besitzen, um beim lebenden Menschen die Gesamtmenge des Blutes zu messen; denn wenn diese Bestimmung schon bei Tierversuchen auf die gröfsten Schwierigkeiten stöfst, so ist es bisher völlig unmöglich, dieselbe beim lebenden Menschen auszuführen. Man könnte fragen, ob diese Ermittelung für klinische Zwecke von Wichtigkeit ist, und in manchen Lehrbüchern der Pathologie (Lukjanow) wird sie in der That als unerheblich abgelehnt; wir werden indes sehen, dafs in vielen Fällen unsere Blutanalysen am Krankenbette schwierig oder nur hypothetisch zu deuten sind, weil wir nicht die Gesamtmenge des Blutes zu beurteilen vermögen. Die von den Physiologen gelehrte Thatsache, dafs der Mensch durchschnittlich ein Dreizehntel seines Körpergewichts an Blut besitzt, kann nur für gewisse mittlere Konstitutionen in gesunder Zeit gelten;

bei Kranken ändert sich ohne Zweifel sehr häufig die Gesamtmenge des Blutes, ohne dafs wir dies exakt zu bestimmen im stande wären.

Hinweise auf das Verhalten der Gesamtmenge des Blutes können wir aus gewissen Ergebnissen der physiologischen Forschungen entnehmen. So wissen wir, dafs fettreiche Tiere verhältnismäfsig weniger Blut besitzen, als magere (Ranke), was sich ohne weiteres aus der oben erwähnten Thatsache erklärt, dafs das Fett als inaktive Masse nicht so hohe Anforderungen an den Sauerstoffgehalt stellt, wie die Muskulatur.

Wir wissen ferner aus den Versuchen an hungernden Tieren, dafs durch Nahrungsentziehung eine Atrophie des Gesamtblutes eintritt.

Auch in der menschlichen Pathologie wird uns die Frage nach der Gesamtblutmenge oft entgegentreten, und in nicht wenig Fällen wird es uns möglich sein, auf indirektem Wege Schlüsse auf Verringerungen der Blutmenge zu ziehen, auch wenn wir nicht im stande sind, diese Veränderungen quantitativ exakt zu bestimmen.

Litteratur.

Bayer. Zahlenverhältnisse der roten u. weifsen Blutk. bei Neugeborenen und Säuglingen. Dissert. Bern 1881.

Friedjung. Beiträge zur Physiologie und Pathol. des Blutes im Kindesalter. Med. Woche. 1900. No. 1—2.

Gundobin. Über die Morphologie u. Pathol. des Blutes bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXXV. 1893.

Hayem. Du sang. Paris. 1889.

Japha. Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. LII. u. LIII.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. Leipzig. 1878.

Monti. Kinderheilkunde. 1899. Bd. I. S. 586.

Otto. Pflüg. Arch. Bd. XXXVI. 1885. S. 12.

Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.

Reinl. Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 1889.

Rieder. Beitr. z. Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.

Scherpf. Zeitschr. f. klin. Med. Bd IV. 1882. S. 575.

Schiff. Über das quantitative Verhältnis der Blutk. und des Hb bei neugeb. Kindern. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XI. 1890.

Derselbe. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901.

Schwinge. Unters. über den Hb-Gehalt und die Zahl der roten und weifsen Blutk. in den verschiedenen menschl. Lebensaltern. Pflüg. Arch. Bd. LXXIII. S. 299.

Sörensen. Cit. nach Reinert.

Tietze. Über den Hb-Gehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Dissert. Erlangen 1890.

Toennissen. Über Blutkörperchenzählung beim gesunden und kranken Menschen. Dissert. Erlangen 1881.

V. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch chemisch-physikalische Einflüsse.

Chemische Alterationen der Blutmischung.

Bei allen Untersuchungen am Blute mufs berücksichtigt werden, dafs das zirkulierende Blut kein so bestimmt abzugrenzendes Gewebe bildet, wie man es an anderen Organen findet. Das Blut steht vielmehr in inniger Kommunikation mit den Lymphbahnen der Gewebe, und die Lymphbildung im allgemeinen ist zurückzuführen auf einen Übertritt von Blutplasma durch die Wände der kleinsten Gefäfse in die Saftspalten der Gewebe, welche man als die ersten Anfänge des Lymphgefäfssystems zu betrachten hat, wenn auch von eigentlichen Gefäfsen hier noch keine Rede ist. Auf diesem Übertritt von Plasma beruht die Ernährung sämtlicher Gewebe sowie die sekretorische und sonstige Thätigkeit der Organe. In dem Plasma werden den Zellen die zum Leben und Funktionieren nötigen Stoffe zugeführt.

Den Vorgang des Eintritts von Plasma in die Gewebsspalten führte man früher im wesentlichen auf die Gesetze der Filtration und Osmose zurück; indes hat neuerdings Heidenhain in einleuchtender Berechnung nachgewiesen, dafs sich die Sekretionen der drüsigen Organe, d. h. die Produktion ihrer spezifischen Sekrete, durch diese einfachen physikalischen Vorgänge nicht wohl erklären lassen. Heidenhain berechnete, dafs z. B. bei der Milchsekretion einer Kuh, deren tägliche Milchquantität ca. 42,5 g Kalk enthält, 236 000 ccm Lymphe aus dem Blute austreten und für die Sekretion der Drüsenzellen verwandt werden müfsten, um dieses Quantum an Kalk zu produzieren, während die höchste Tagesmenge von Lymphe aus dem Ductus thoracicus von Kühen ca. 42 600 ccm beträgt.

Heidenhain nahm an, dafs es sich bei dem Übertritt von Plasma, also bei der Lymphbildung, um sekretorische Vorgänge in den Epithelzellen der Blutkapillaren handele, welche in den einzelnen Organen eine verschiedene Lymphe in die Gewebsspalten entsenden von der Zusammensetzung, wie sie für die spezifische Funktion, Sekretion etc. eines jeden Organes notwendig ist. Die Lymphbildung wird nun nach Heidenhain durch verschiedene Stoffe gesteigert, und zwar unterscheidet man eine Gruppe von Stoffen, wie Zucker und Salze, die bei Einverleibung in den Blutstrom eine Anziehung von Flüssigkeit aus den Geweben in den Blutstrom bedingen, wodurch Blut und Lymphe wasserreicher werden; und eine zweite Gruppe von Mitteln, welche einen Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in den Lymphstrom veranlassen, wodurch derselbe erheblich anschwillt, das Blut konzentrierter wird. Diese Vorgänge lassen sich nach Heidenhain nicht durch Annahme von Filtration und Osmose erklären; er bezeichnet vielmehr diese Stoffe, welche einen eigentümlichen Einflufs auf die Lymphbildung ausüben, als „lymphagoge“ Stoffe. In der zuletzt geschilderten Weise wirken nach Heidenhain Extrakte von Krebsmuskeln, von Köpfen und Leibern von Blutegeln, Pepton u. a. Auf anderem Wege, nämlich durch Untersuchungen über die osmotische Spannkraft des Blutplasma wurde Hamburger ebenfalls zur Annahme einer sekretorischen Eigenschaft des Gefäfsendothels geführt.

Diese Anschauungen von Heidenhain sind in der Folgezeit durch Untersuchungen von Cohnstein, Starling, Róth, Bugarsky, Tangl u. a. wesentlich modifiziert worden, indem diese Autoren nach der van t'Hoffschen Lehre von den Gesetzen des osmotischen Druckes (s. S. 41) nachwiesen, dafs thatsächlich die Flüssigkeitsströmungen im Organismus von den Gesetzen des osmotischen Druckes und der Diffusion durch Membranen beherrscht werden, wobei allerdings eine aktive Zellthätigkeit durch Produktion solcher Moleküle, die den osmotischen Druck beeinflussen, eine wichtige resp. entscheidende Rolle spielt.

Zum Verständnis dieser für die Lehre vom Blutplasma und seinen Strömungen wichtigsten Verhältnisse sei hier in Kürze darauf hingewiesen, dafs nach Cohnstein die Kapillarwände des Tierkörpers für Salze und andere Körper mit niedrigem Molekulargewicht völlig durchgängig sind, während die Bestandteile des Serum von hohem Molekulargewicht nur in verminderter Konzentration die Kapillarwand passieren, eine Ansicht, die von Róth dahin modifiziert wird, dafs die Kapillarwände weder für krystalloide, noch für kolloide Substanzen

Bekannt ist ferner die grofse Geschwindigkeit, mit welcher sich das Blut fremder Stoffe entledigt. So wissen wir z. B. schon aus den älteren Versuchen der Ludwig'schen Schüler, dafs Kochsalz und Zucker mit grofser Schnelligkeit vornehmlich durch die Nieren ausgeschieden werden, so dafs ihre Einverleibung in die Blutbahn direkt diuretisch wirkt.

Alle diese Beobachtungen zeigen, wie im Anfang des Kapitels betont wurde, dafs nicht nur ein Übertritt von Plasma in die Lymphbahn stattfindet, sondern auch umgekehrt die Lymphe der Gewebe direkt in das Blut zurücktritt, so dafs die durch den Stoffwechsel der Zellen in die Lymphe abgeschiedenen Produkte nur zum Teil auf dem Wege der Lymphgefäfse gesammelt und durch den Ductus thoracicus, sowie den Truncus lymphaticus dexter in die grofsen Venenstämme ergossen werden, dafs vielmehr ein anderer Teil direkt in die Blutbahn übertreten kann.

Andere chemisch-physikalische Alterationen der Blutmischung treten unter mannigfachen Bedingungen in physiologischen Verhältnissen ein und sind auch für manche pathologische Vorgänge zu berücksichtigen.

Ich rechne hierher die Änderungen der Blutmischung durch reichliches Trinken, wodurch nach kurzer Frist, sobald das Wasser aus dem Magen in den Darm und zur Resorption gelangt, eine deutliche Wasserzunahme im Blute eintritt (Schmaltz), die in kurzer Frist wieder schwindet.

Durch Flüssigkeitsentziehung oder durch mechanische Behinderung der Resorption (Strikturen des Pylorus), tritt eine Wasserabnahme, eine Eindickung des Blutes auf. Dasselbe geschieht bei der Aufnahme von wasserarmer Nahrung infolge vermehrter Abscheidung von Darmsaft.

Durch vermehrte Wasserabgabe von seiten der verschiedenen Organe wird ebenfalls eine Eindickung des Blutes hervorgebracht. So konnte ich bei Menschen, welche nach einem heifsen Bade und Genufs von heifsem Thee in starken Schweifs gebracht waren, am Ende des Schwitzaktes, bei dem durchschnittlich 1—2 Kilo Schweifs abgeschieden waren, eine Erhöhung des spez. Gew. des Blutes von 1040 auf 1051 konstatieren, der nach sehr kurzer Frist, sobald die Haut durch energisches Reiben mit wollenen Tüchern getrocknet war, ein Absinken auf das Anfangsgewicht folgte.

Ebenso wirkt wahrscheinlich eine gesteigerte Diurese wasserentziehend auf das Blut, wie manche Beobachtungen bei Diabetes mellitus und insipidus beweisen, wobei Voraussetzung ist, dafs das vermehrt abgeschiedene Harnwasser nicht sofort aus überschüssigem Wassergehalte der Gewebe (Ödemen) ersetzt wird.

Ganz besonders deutlich tritt die eindickende Wirkung vermehrter Flüssigkeitsabscheidungen bei den Darmsekretionen in die Erscheinung, wie im speziellen Kapitel über Darmkrankheiten gezeigt werden wird. Hier sei nur an das bekannte Beispiel der extremen Bluteindickung infolge von Cholera-Diarrhöen erinnert.

Litteratur.

Bujarzsky u. Tangl. Physikal.-chem. Unters. über die molekulären Konzentrationsverhältnisse des Blutserums. Pflüg. Arch. Bd. 72. 1898. S. 541.

Cohnstein. Virch. Arch. Bd. 135. S. 514 u. Pflüg. Arch. Bd. 59, 60, 62, 63.

Gärtner-Römer. Wien. klin. Wochenschr. 1892. No. 2.

E. Grawitz. Klin.-experim. Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 21. 1893.

Hamburger. Centralbl. f. Physiol. 1893 u. 1894. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895. Phys. Abth. S. 281.

Heidenhain. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüg. Arch. Bd. 49. 1891.

v. Koranyi. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 33. 1898. H. 1/2.

Löwit. Studien zur Physiol.-Pathol. d. Blutes. Jena 1892.

Róth. Über die Permeabilität der Kapillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zw. Blut- und Gewebsflüssigkeit. Arch. f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1899. S. 416.

Schmaltz. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. 1891.

Starling. Journal of physiol. Vol. 14. 1893. Vol. 16. 1894. Vol. 17. 1895. Vol. 19. 1896.

VI. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch vasomotorische Einflüsse.

Vasomotorische Beeinflussungen der Blutzusammensetzung spielen in der Blut-Pathologie eine grofse Rolle, und es seien hier die grundlegenden physiologischen Experimente vorweg im Zusammenhang behandelt.

Der fortwährende Austausch von Blutplasma und Gewebslymphe wird nicht allein durch chemische Alterationen des Blutes und der Organzellen oder durch Schwankungen in der Sekretion der Drüsen beeinflufst, sondern es giebt noch andere Momente, welche den Flüssigkeitsstrom nach der einen oder andern Richtung hin beeinflussen können. Dieselben sind zurückzuführen auf das Verhalten des arteriellen Blutdruckes und Änderungen der Gefäfsinnervation, welche in gesundhaften Verhältnissen beträchtliche Schwankungen zeigen können.

Nach Ludwig bedingt jede Steigerung des arteriellen Blutdruckes durch Herbeiführung einer vermehrten Transsudation in das Parenchym der Gewebe eine Erhöhung der relativen Blutkörperchenmenge, und Landois sagt in einem zusammenfassenden Artikel über die Physiologie der Gefäfse, dafs durch Nerveneinflüsse Verengerung des Gefäfsraumes unter Abgabe von Wasser durch die Sekrete stattfindet, und dafs umgekehrt Lähmung der Vasomotoren eine Erweiterung der Blutbahn unter Steigerung des Körpergewichtes zur Folge habe.

Die Experimente von Cohnstein und Zuntz ergaben bei Kaninchen nach Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des Ursprunges der Splanchnici eine starke Verminderung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit des Zählapparates, mithin Verdünnung des Blutes infolge der Dilatation der Gefäfse, welcher bei nachfolgender

elektrischer Reizung des Rückenmarkes eine erhebliche Vermehrung der roten Blutkörperchen folgte. Bei direkter Betrachtung der Kapillaren unter dem Mikroskope wurden bei Reizungen der Vasokonstriktoren die Kapillaren zum Teil so stark kontrahiert gefunden, dafs keine Blutzellen mehr hindurchtraten, sondern dieselben lediglich noch „Vasa serosa“ darstellten. Auch Untersuchungen von G. Stein bei Fiebernden ergaben, dafs mit dem Eintritt einer Gefäfserweiterung die Blutdichte herunterging.

Das Verhalten des menschlichen Blutes gegenüber Einwirkungen auf das vasomotorische Nervensystem habe ich zuerst im Jahre 1892 unter Anwendung thermischer Reize studiert und durch Beobachtungen mit Amylnitrit und vergleichende Tierversuche vervollständigt (Litt. Nr. 1).

Diese Versuchsergebnisse sind für das Verständnis mancher pathologischer Befunde im Blute, besonders auch für die Erklärung vieler hydrotherapeutischer Mafsnahmen von Wichtigkeit.

Es ergab sich hierbei als erstes: dafs bei kurzdauernder Anwendung von Kälte (kalte Bäder und Duschen) auf die Körperoberfläche infolge der Reizung des vasomotorischen Systems eine deutliche und meist erhebliche Zunahme der Konzentration des Blutes eintrat.

Zweitens: Dafs diese Zunahme in sehr kurzer Frist d. h. schon in wenig Minuten eintrat.

Drittens: Dafs bei Lähmung der Vasomotoren durch Einwirkung von Wärme, auch durch Frottieren der Haut, ferner auch durch Einatmung von Amylnitrit eine deutliche Abnahme der Konzentration des Blutes eintrat, die sich ebenfalls in sehr kurzer Zeit abspielte.

Viertens: Dafs nach dem Aufhören der reizenden oder lähmenden Einwirkung auf die Vasomotoren die normale Konzentration des Blutes sich in kurzer Frist wiederherstellte.

Diese Verhältnisse wurden 1893 von Winternitz ebenfalls an Menschen und ebenfalls mittels hydriathischer Einwirkungen studiert, wobei sich in Übereinstimmung mit meinen Resultaten nach Kältewirkung auf die Haut beträchtliche Vermehrungen der roten Blutkörperchen fanden, und ebenso konstatierte Knöpfelmacher kurz darauf eine Zunahme dieser Zellen bei Applikation von kalten Bädern, die manchmal fast 30% betrug.

Dasselbe fand weiterhin Breitenstein bei Anwendung von kalten Bädern und ebenso in letzter Zeit E. Becker nach kalten Duschen und Bädern. Aus den Untersuchungen Beckers geht ferner eine Be-

stätigung meiner Beobachtungen über die Schnelligkeit der Blutveränderungen nach Kälteeinwirkung hervor.

Auch Friedländer fand nach kurzen Kälte-Einwirkungen Zunahme der roten Blutkörperchen, sowie des spez. Gewichtes und dabei keine Veränderung der Dichte des Serum. Derselbe fand bei länger dauernder Kälteeinwirkung Abnahme der Blutdichte und glaubt sich daher berechtigt, meine Versuchsergebnisse als widerlegt anzusehen, doch ist es ohne weiteres klar, dafs eine lange Kälteeinwirkung zur Vasomotoren-Lähmung führt, und es beweisen daher auch diese Versuche lediglich die Richtigkeit meiner obigen Sätze.

Weniger zahlreich und sicher sind die Ergebnisse der Versuche über Vasomotorenlähmung, da bei der Wärmeeinwirkung erstens durch zu grofse Hitze (z. B. bei Friedländer im Römischen Bade von 60°) Reizungen der Vasomotoren im Spiele sein können und ferner der Einflufs des Schwitzens schwierig abzuschätzen ist. Am klarsten liegen hier meines Erachtens die erwähnten Versuche mit Amylnitrit.

Versuche von Löwy über Wärmeeinwirkung bei Tieren bestätigten durchaus meine Angaben über das Absinken der Blutdichte infolge davon.

Wenn somit über die Hauptpunkte der Blutveränderungen infolge von Reizungen und Lähmungen der Vasomotoren keine erheblichen Differenzen bestehen, so ist dies um so mehr der Fall mit der Erklärung dieser Blutveränderungen. Winternitz nahm an, dafs durch Reizung der Vasomotoren Blutzellen in die Zirkulation geworfen würden, welche vorher in grofsen Gefäfsstämmen stagnierten, doch läfst sich dies, wie Becker bemerkt, nicht aufrecht erhalten, da ganz gewaltige Massen von Blutkörperchen bei Gesunden stagnieren müfsten, um diese enormen Vermehrungen der Zellen in der Peripherie zu erklären, und vollends ist ganz unverständlich, wie man sich die plötzliche Abnahme der Zellen bei Lähmung der Vasomotoren denken soll.

Eine Reihe von Autoren wie Friedländer und Loewy berufen sich auf ältere Versuche von Zuntz und Cohnstein, aus denen eine verschiedene Verteilung der Zellen im Gefäfssystem geschlossen wird. Diese Annahme ist durch die Untersuchungen von Becker, welche gleichzeitig am kapillaren und venösen Blute ausgeführt wurden, und ganz identische Alterationen in beiden Gefäfsprovinzen ergaben, widerlegt.

Meine eigene Ansicht war von Anfang an die, dafs sich die erwähnten schnell eintretenden und sich schnell wieder ausgleichenden Schwankungen der Blutdichte nur im Kapillargebiete abspielen können, dafs bei Einwirkung von Kälte auf die Körperoberfläche mit der Kontraktion der Blutgefäfse und der Steigerung des Blut-

druckes eine Konzentration des Blutes erfolgt, d. h. ein Austritt von Flüssigkeit aus demselben stattfindet, welcher anscheinend mit der Höhe der Temperaturdifferenz wächst und dafs durch Erwärmung der Körperoberfläche mit der Dilatation der Gefäfse und dem Sinken des Blutdruckes ein Übertritt von Flüssigkeit in das Blut, also eine Abnahme der Konzentration stattfindet.

Diese Ansicht stützt sich auf die erwähnten Untersuchungen von Heidenhain über den Austausch von Gewebslymphe und Blutplasma, aus denen hervorgeht, dafs abgesehen vom Glomerulus der Nieren, die Kapillaren nicht direkt die Gewebe versorgen, sondern durch das Medium der sie allseitig umgebenden Lymphe, und v. Bunge giebt neuerdings direkt an, dafs diese, die Kapillaren umgebenden Lymphräume den Blutgefäfsen die Möglichkeit gewähren, ihr Lumen zu ändern und den Druck zu regulieren.

Wenn von Loewy angeführt wird, dafs es unwahrscheinlich ist, dafs der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben sich so schnell vollziehe wie in unsern Versuchen, so kann ich als schlagendes Beispiel für diese Schnelligkeit aufser den obenerwähnen Versuchen mit lymphagogen Stoffen den Aderlafs (s. u.) anführen, bei dem ebenfalls in Frist von wenig Minuten ein Überströmen von Lymphe in das Blut mit gröfster Sicherheit nachzuweisen ist.

Auch v. Limbeck und Knöpfelmacher schliefsen sich meiner Erklärung an, und in sorgfältiger kritischer Beleuchtung der verschiedenen Ansichten kommt E. Becker zu dem gleichen Ergebnis, indem er besonders dagegen Verwahrung einlegt, die erwähnten Versuche von Zuntz-Cohnstein hier heranzuziehen, da dieselben auf die vorliegenden Verhältnisse gar nicht anzuwenden sind.

Aufser diesen Veränderungen des Flüssigkeitsgehaltes findet sich nach Wärme- und Kälteeinwirkungen eine starke Vermehrung der Leukocyten in den peripherischen Gefäfsen, wie zuerst von Rovighi und Winternitz gezeigt wurde. Becker fand nach Kältewirkung die Leukocyten in den Kapillaren vermehrt, in den Venen dagegen vermindert und führt daher die Vermehrung nicht auf eine Neubildung von Leukocyten, sondern auf Retention im Kapillargebiete zurück.

Auch Decastello und Czinner studierten das Verhalten der Leukocyten nach Nervenreizungen und fanden nach direkter Reizung der Vasokonstriktoren eines circumskripten Gefäfsbezirkes eine Veränderung der Leukocyten im ausströmenden Blute. Die Veränderung der Leukocyten kommt dadurch zu stande, dafs eine Retention der-

selben in den reflektorisch kontrahierten Bauchgefäſsen eintritt, und fällt fort, wenn der Splanchnicus durchschnitten wird.

Über die Änderungen der Dichte des Serum lauten die Angaben verschieden. Man sollte annehmen, daſs bei Vasomotorenlähmung infolge von Wärme das Serum durch Übertritt von Lymphe verdünnt werde, da die Lymphe durchschnittlich die Eiweiſsstoffe des Plasma in gleichem Verhältnis, aber in geringerer Menge enthält, mithin wasserreicher ist. Bei drei Versuchen von Loewy trat nach kurzer Wärmewirkung thatsächlich zweimal Wasserzunahme im Serum ein, und nach lange dauernder Erwärmung zeigte sich das Serum nur um ein ganz Geringes konzentrierter, als vorher, trotzdem unzweifelhaft eine starke Wasserabgabe bei den Tieren stattgefunden hatte.

Die Angabe von Reineboth und Kohlhardt, daſs nach fünf Minuten langen intensiven Abkühlungen um 10—15° C. bei Kaninchen eine Auflösung von roten Zellen mit Hämoglobinämie eintrete, kann ich nach eigenen Versuchen nicht bestätigen. Läſst man Serum ohne weitere Manipulationen (ohne Centrifugieren) nach Entnahme des Blutes von den abgekühlten Tieren sich durch Koagulation oder Sedimentierung absetzen, so findet sich keine Spur von Hb darin, wenigstens nicht bei gesunden Tieren. (Vgl. meine Bemerkungen zu dieser Arbeit im Centralblatt für innere Medizin. Litt. 2.)

Wichtig ist schlieſslich ferner, daſs auch durch psychische Erregungen der vasomotorischen Zentren die Blutmischung in der geschilderten Weise verändert werden kann, wie zuerst von Lloyd Jones konstatiert worden ist. Nach eigenen Untersuchungen an Menschen und besonders auch an Tieren kann ich diese Angaben bestätigen. Ich fand dabei, daſs besonders bei Kaninchen, welche man ohne Narcotica gefesselt hat, in dem nicht gestauten Venenblute unter dem Einfluſs von Schmerzempfindungen ein Steigen des spezifischen Gewichts, also eine Konzentrationszunahme, in beträchtlichem Umfange zu konstatieren ist.

Als wichtige Resultate lassen sich aus allen, in diesen Kapiteln besprochenen Untersuchungen folgende Sätze ableiten:

1. die Blutmischung zeigt unter physiologischen Verhältnissen ziemlich erhebliche individuelle Schwankungen, die durch das Lebensalter, das Geschlecht, die Konstitution bedingt sind.
2. Das Gesamtblut ist nicht als ein abgeschlossenes Organ von invariablem Volumen anzusehen, sondern steht durch das die Capillaren umgebende System von Lymphräumen in ununterbrochenem Austausche von Stoffen mit den Flüssigkeiten der Gewebe.

3. **Die Blutmischung kann durch chemische, physikalische und nervöse Einflüsse vorübergehend geändert werden, und zwar können diese Änderungen sehr schnell eintreten dadurch, dafs Flüssigkeit oder fremde Stoffe durch die Capillarwände in die umgebenden Lymphspalten treten und umgekehrt Lymphe in das Blut eintritt.**
4. **Das Blut hat die Eigenschaft, alle diese Änderungen in kurzer Frist auszugleichen, die fremden resp. überschüssigen Stoffe auszuscheiden und wieder in sein mittleres Volumen und Konzentrationsverhältnis zurückzukehren.**

Litteratur.

Becker. Über die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch vasomotor. Beeinflussungen etc. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 70, 1901, S. 17.

Breitenstein. Beiträge zur Kenntnis der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Fieberkranker. Arch. f. exper. Pathol. 1896. S. 253.

v. Bunge. Lehrbuch der Physiol. d. Menschen. Leipzig 1901.

Cohnstein & Zuntz. Pflüg. Arch. B. 42.

Decastello & Czinner. Über den Einflufs der Veränderungen des Gefäfslumens und des Blutdruckes auf die Leukocytenzahl. Wiener klin. Wochenschr. 1899. S. 395.

Friedländer. Über die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch thermische Einflüsse. Kongr. f. innere Med. 1897, S. 386.

E. Grawitz. 1. Klin.-experim. Blutunters. Zeitschr. f. kl. Med. B. 21, 1892, H. 5/6.
2. Centralbl. f. innere Med. 1900, Nr. 3.

Heidenhain s. vor. Kapitel.

Knöpfelmacher. Wiener klin. Wochenschr 1893, S. 810.

Landois. Eulenburgs Realencyklopädie. 2. Aufl. B. VII, S. 570.

v. Limbeck. Klin. Pathol. d. Blutes. II. Aufl. 1896.

Lloyd Jones. Journ. of Physiol. T. VIII, 1887.

Loewy. Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 41 und Bemerkungen dazu von E. Grawitz. Ibidem. Nr. 45.

Reineboth & Kohlhardt. Blutveränderungen infolge von Abkühlung. D. Arch. f. kl. Med. B. 65, 1899 und Centralbl. f. inn. Med. 1900, Nr. 3.

Stein. Centralbl. f. klin. Med. 1892, Nr. 23.

Winternitz. Centralbl. f. inn. Med. 1893, Nr. 9 und Nr. 49.

VII. Kapitel.

Die Bildung der roten Blutzellen.

Die Veränderungen der roten Blutzellen beherrschen das gröfste Gebiet der klinischen Hämatologie. Sie sind ausschlaggebend für alle die krankhaften Zustände, welche wir unter dem Begriffe der „Anämie“ zusammenfassen. Die genaueste Kenntnis dieser Zellen mit allen ihren Eigentümlichkeiten ist daher eine der wichtigsten Voraussetzungen bei allen folgenden Erörterungen auf dem Gebiete der Blutlehre.

So gut bekannt im allgemeinen die Veränderungen dieser Zellen sind, so sind wir doch noch keineswegs zu einem vollendeten Abschlusse in den Forschungen auf diesem Felde angelangt, ich bin vielmehr der festen Überzeugung, dafs viele und gerade sehr wichtige Fragen auf diesem Gebiete, wie z. B. der Einflufs klimatischer Schädlichkeiten, ferner des Mangels an Luft und Licht u. a. Faktoren auf die roten Blutkörperchen, Fragen die ebenso alltäglich wie schwer zu beantworten sind, unserm Verständnis noch besser erschlossen werden müssen, und dafs es zu diesem Zwecke nötig ist, noch feinere Methoden zur Ermittelung morphologischer oder chemischer Schädigungen der roten Zellen zu finden.

Alle solche Untersuchungen müssen auf der Kenntnis des Bildungsvorganges der roten Blutkörperchen sowie der Bildungsstätten selbst basieren, und ich halte es daher für nötig, die Genesis dieser Zellen in einem besonderen Kapitel vor der Beschreibung der fertigen Zellen selbst nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse darzulegen.

Organe der Blutbildung.

Die ersten Blutkörperchen entstehen beim Säugetier im Embryonalleben nach Köllicker in den anfangs soliden Anlagen des Herzens und in den Gefäfsen als kernhaltige farblose Zellen, und die farbigen Zellen entwickeln sich aus diesen. Auch in der nächsten

Folgezeit findet anfänglich die Hauptbildung der roten Blutkörperchen innerhalb der Gefäſse statt. Im späteren Embryonalleben tritt sodann nach Neumann die Blutbildung in der Leber auf und steht im Vordergrunde, gegenüber der Bildung in den Blutgefäſsen. Weiterhin (nach dem fünften Monat) nimmt sodann nach Köllicker die Milz an der Blutzellenbildung teil, während die Bedeutung der Leber hierfür successive abnimmt. Endlich tritt dann im Embryonalleben das Knochenmark als Hauptbildungsstätte der roten Blutkörperchen hervor (Bizzozero, Howel, Löwit, Hayem).

Im extrauterinen Leben hat man für gesundhafte Verhältnisse die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen im Knochenmarke zu suchen. Die grundlegenden Arbeiten über diese Frage von Neumann (1) und Bizzozero (2) erschienen fast gleichzeitig im Jahre 1868; doch muſste Neumann (3) im Jahre 1876 ausdrücklich die Priorität seiner Entdeckung, welche bis dahin nicht beachtet war, verteidigen. Neumann machte im Jahre 1868 als erster auf die im Knochenmarke auſser den sogenannten Markzellen vorkommenden kernhaltigen roten Blutzellen aufmerksam, welche mit den im embryonalen Leben vorkommenden Zellen durchaus übereinstimmten, und bezeichnete sie als „embryonale Blutzellen“ oder „Entwickelungsformen“. Neumann wie Bizzozero nahmen an, daſs diese kernhaltigen Vorstufen im Knochenmark entstehen und sich unter Verlust des Kerns in echte rote Blutkörperchen umbilden und als solche in den Kreislauf treten.

Die gegenteilige Ansicht, d. h. daſs im extrauterinen Leben unter Umständen auch die Milz als hämatopöetisches Organ anzusehen ist, wird von Bizzozero und Salvioli besonders auf Grund der Thatsache behauptet, daſs das Milzvenenblut reicher an roten Blutkörperchen ist als das Arterienblut, und die genannten Autoren glauben, daſs besonders nach profusen Blutungen die Milz als blutbildendes Organ in Thätigkeit trete. Neumann hält diese Thätigkeit, wenn sie überhaupt vorhanden, jedenfalls für untergeordnet. Eliasberg fand nach Aderlässen und Zerstörung roter Blutkörperchen beim erwachsenen Rinde in den intervaskulären Pulpasträngen starke Vermehrung kernhaltiger roter Blutkörperchen. Maſslow giebt neuerdings an, daſs in der Milzpulpa erwachsener Thiere eine Umwandlung von Erythroblasten in kernlose rote Zellen stattfindet.

Für die klinische Pathologie des Blutes bei erwachsenen Menschen ist nach den Publikationen von Neumann, welcher diese Frage verschiedentlich einer gründlichen kritischen Untersuchung unterzogen hat, an der Thatsache festzuhalten, daſs **die einzige Stätte der Bildung roter Blutzellen das rote Knochenmark bildet.** Ob in gewissen

schweren Blutkrankheiten andere Organe, wie Milz, Leber und Lymphdrüsen an der Bildung teilnehmen können, ist nicht sicher.

Über **die Blutbildung im ersten Beginne des embryonalen Lebens** sind von Engel, ferner über die Kernschicksale von Israel und Pappenheim (s. u.) umfangreiche Untersuchungen und zwar von Engel an Embryonen von Menschen und besonders von Schweinen, Mäusen, Hühnchen und Fröschen ausgeführt worden. Es soll an dieser Stelle als wichtigste Ergebnisse — soweit die klinische Pathologie des Blutes in Frage kommt — von Engels Untersuchungen angeführt werden, dafs die erste Generation der embryonalen Hämoglobinzellen von sehr grofsen, runden Zellen mit grofsem Kerne gebildet wird, deren Protoplasma bei Färbungen den normalen Hämoglobin-Farbenton annimmt. Engel nennt diese Zellen Metrocyten 1. Generation und beschreibt als 2. Generation ähnlich grofse Zellen mit kleinerem Kerne. Während die Zellen der 1. Generation häufig Mitosen zeigen, ist dies bei denen der 2. Generation nicht nachweisbar.

Schon zur Zeit des Bestehens der 1. Generation finden sich daneben kernlose Erythrocyten, nach einer gewissen Zeit schwinden diese grofsen Zellen der 1. Generation ganz, später auch die der zweiten. Es finden sich dann die gewöhnlichen Erythroblasten und ferner Megaloblasten, die nach Engel im embryonalen Blute sich durch starke Polychromatophilie gegenüber den Metrocyten auszeichnen und streng von diesen zu unterscheiden sind. Nach Engel entstehen diese polychromatophilen Megaloblasten aus gewöhnlichen polychromatophilen Normoblasten, eine Angabe, die nicht in Übereinsimmung mit dem steht, was wir für das Verhältnis dieser Zellen im postembryonalen Leben annehmen müssen.

Das Knochenmark.

Wie verhält sich nun die Blutbildung im postembryonalen Leben unter normalen Verhältnissen?

Hierfür kommen zunächst die makroskopisch nachweisbaren Veränderungen des Knochenmarkes in Frage, welche nach Individualität und Alter ungemein verschieden sind. Wir unterscheiden das rote, lymphoide, zellenreiche Mark makroskopisch von dem gelben, fettreichen Marke und wissen, dafs in der Jugend in allen Röhrenknochen das rote Mark prävaliert, dafs im späteren Leben besonders die Extremitätenknochen in verschiedener Ausdehnung fettmarkhaltig werden, während das rote Mark in den platten und kurzen Knochen der verschiedensten Skeletttteile dauernd erhalten bleibt. Untersucht man bei den Sektionen häufig diese Verhältnisse des Markes, so fällt auf, dafs oft schon bei jugendlichen Individuen eine sehr geringe Menge roten

Markes in den Röhrenknochen vorhanden ist, dafs sich z. B. aus den Rippen fast gar kein Saft hervorpressen läfst, während ich z. B. erst kürzlich bei einer 75jährigen Frau, die an Dysenterie ohne nennenswerte Anämie starb, die Rippen mit reichlichsten Massen von Markssubstanz erfüllt fand, die mikroskopisch zahlreiche Erythroblasten enthielt.

Durch eine Umwandlung des Fettmarkes infolge allgemeiner Altersatrophie, aber auch nach konsumierenden Krankheiten entsteht das „gelatinöse“ oder „Gallertmark“.

Da es unzweifelhaft für viele Fragen in der Hämatologie von gröfstem Interesse wäre, über die Quantität des vorhandenen roten Markes in gewissen Knochen Aufschlufs zu erhalten, so habe ich vergleichende Untersuchungen an Rippenstücken verschiedener Leichen gemacht, deren Markmasse mittels Durchspülung mit Wasser entfernt wurde und durch die Gewichtsdifferenz vor und nach der Spülung quantitativ bestimmt wurde. Ferner wurde der Eiweifsgehalt nach Kjeldahl bestimmt, indes liefsen sich keine brauchbaren Schlüsse aus den Resultaten dieser Untersuchungen ziehen, da die Entwickelung des Skeletts zu erhebliche individuelle Verschiedenheiten darbietet.

Ähnliche Bemühungen, über die Quantität der blutbildenden Zellmassen Aufschlufs zu erhalten, sind neuerdings darauf gerichtet worden, an feinsten Schnittpräparaten an gehärtetem und gefärbtem Marke die Zahl der Erythroblasten quantitativ zu bestimmen (Hoffmann). Man wird indes selbst beim Tierexperiment diese Untersuchungen nur mit Vorsicht verwerten dürfen, da die zur Vergleichung dienenden Knochen ganz verschieden entwickeltes Mark enthalten können. Untersuchungen am Marke menschlicher Leichen geben mit diesen Methoden keine bestimmten Aufschlüsse.

Ebenso wie für die ganze Frage der Blutbildung sind auch für die topischen Verhältnisse der Markbildung die Lehren von Neumann mafsgebend, welcher nachwies, dafs die Entwickelung von rotem, funktionierendem, d. h. Erythroblasten enthaltendem Knochenmark, bis lange nach der Geburt fortschreitet. Viele neue Knochenkerne treten erst postembryonal in gewissen knorpligen Teilen auf, z. B. in den Handwurzel-, in gewissen Fufswurzelknochen, ebenso im Kehlkopfe, und alle diese Knochen enthalten nach ihrer Entwickelung rotes Mark mit Erythroblasten, so dafs man sich von der Vorstellung frei machen mufs, dafs nur die Röhrenknochen als Matrix der roten Blutzellen anzusehen sei.

Interessant ist ferner die Angabe von Neumann (3), dafs auch neugebildete Callus-Massen und sonstige Ossifikationen neugebildete Matrix enthalten können.

Berücksichtigt man diese wichtigen Thatsachen über die Verbreitung des blutbildenden Markes, so wird man alle quantitativen Angaben über etwaige geringe Entwickelung roten Markes bei menschlichen Leichenbefunden mit Vorbehalt aufnehmen müssen, da es bei der gewöhnlichen Sektionstechnik ganz unmöglich ist, einen Einblick in diese wichtigen Verhältnisse des Gesamtskelettes zu erhalten.

Die Thätigkeit des Markgewebes.

Wenn man nun an der Annahme festhält, dafs postembryonal nur das Knochenmark als erythrocytenlieferndes Organ anzusehen ist, so ist damit noch nicht die letzte Frage entschieden, wie man sich diese produktive Thätigkeit des Markes denken soll, und in besonders eingehender Weise hat Neumann (3) die Frage erörtert, ob im Knochenmark lediglich eine Einschwemmung von Mutterzellen stattfindet, die hier eine Stätte der Proliferation finden, oder ob aus dem Markgewebe selbst neue Zellen hervorgehen. Besonders in Rücksicht auf die oben erwähnte postembryonale Entwickelung neuer Knochenmassen mit rotem Marke wäre es von Interesse zu wissen, ob wir in diesen Markräumen gleichsam nur neue Brutstätten oder wirklich aktiv produzierendes neues Parenchym zu erblicken haben.

Bizzozero bezeichnet als spezielle Bildungsstätte der roten Blutkörperchen im Knochenmarke das Netz der Venenkapillaren, in welchem sich zahlreiche in Mitose begriffene rote Blutkörperchen finden, so dafs dasselbe nach der Ansicht dieses Autors den Drüsen, welche morphologische Elemente absondern, gleichsteht.

Für eine Beteiligung des Markgewebes spricht sich ferner Osler aus, dem zufolge die kernhaltigen roten Blutkörperchen aus Markzellen entstehen, und auch nach Obrastzow bilden sich aus blassen Zellen des Markes, entweder durch Einverleibung von Hämoglobin Hämatoblasten, oder die blassen Zellen gehen in gewöhnliche Markzellen über. In ähnlicher Weise äufsert sich Howel.

Auch Pappenheim erörtert eingehend die Frage nach der Bildung von Erythroblasten aus den Endothelien der Gefäfse. Eine sichere Anschauung hierüber ist z. Z. noch nicht möglich.

Die hämoglobinhaltigen Markzellen des Menschen.

Über die Biologie der normalen kernlosen roten Blutzellen beim erwachsenen Menschen herrschen noch immer verschiedene Ansichten, sowohl betreffs der Abstammung, wie der Entkernung und sonstiger morphologischer Einzelheiten. Der Grund zu diesen Differenzen liegt nicht zum wenigsten darin, dafs das Untersuchungsmaterial der Autoren ein sehr verschiedenartiges ist, insofern sich ein Teil auf Untersuchungen über embryonale Blutbildung stützt, ein anderer das Mark verschiedener Tiere studiert, ein grofser Teil das abgestorbene Zellmaterial von menschlichen Leichen untersucht, während nur wenige das lebensfrische Mark von erwachsenen Menschen selbst zur Verfügung haben und hier wiederum fast ausschliefslich Mark, das von schwer Erkrankten, z. B. bei Empyemoperationen gewonnen war.

Ich halte es für wichtig, auf diesen Punkt hinzuweisen, denn weder kann die embryonale Bildung der roten Zellen ohne weiteres auf die Verhältnisse z. B. der Entkernung beim Erwachsenen übertragen werden, noch ist die Zellbildung bei Tieren als sicheres Analogon anzusehen, wobei ich nur an die kugligen, solitär in Erythrocyten auftretenden basophilen Körper zu erinnern brauche, die Schmauch zuerst bei Katzen beschrieben hat, die sich bei diesen Tieren physiologisch sehr oft finden, dagegen niemals in den zirkulierenden Erythrocyten des Menschen. Ebenso unsicher sind die feineren histologischen Verhältnisse an den Zellen des toten Knochenmarkes, da hier gerade die ganz jugendlichen, also wichtigsten Entwicklungsstufen der Erythrocyten, derartig destruiert werden, daſs sich über ihre Klassifizierung zumeist nichts Sicheres aussagen läſst.

Seit längerer Zeit habe ich daher gesundes rotes Mark von Amputierten oder Resezierten der chirurgischen Abteilung unseres Krankenhauses in lebensfrischem Zustande in frischen und gefärbten Präparaten untersucht, auch solches Mark, welches von entzündlichen Krankheiten, wie Empyem, Diabetikergangrän etc., stammte, damit verglichen und bin dabei über gewisse morphologische Verhältnisse der Zellen zu abweichenden Anschauungen gekommen, die auch für die Pathologie von Wichtigkeit sind.

Über die Technik der Markuntersuchungen bemerke ich, daſs an sehr feinen Schnitten von stückweise gehärteten Markteilen die Kerne trefflich zu studieren sind, aber die wichtige Frage nach den Gröſsenverhältnissen und Konturen der Zellen wegen ihrer dichten Aneinanderlegung nicht zu lösen ist. Hierfür muſs man nach den ursprünglichen Vorschriften von Neumann das Mark aus den Knochen auspressen, und es gelingt dann ohne jede Zusatzflüssigkeit durch sanftes Abziehen zweier auf einander gelegter Deckgläser leicht, kleine dazwischen gelegte Markteilchen so fein auszubreiten, daſs eine groſse Menge von Zellen isoliert werden, wobei man durch die sehr weiche Beschaffenheit des frischen Markes unterstützt wird.

Die Erythroblasten des gesunden erwachsenen menschlichen Markes haben folgende Eigenschaften: der Zahl nach finden sich vorwiegend kreisrunde, hämoglobinhaltige Zellen in dem mittleren Durchmesser, den Neumann schon 1868 angab, von 6—9 μ, mithin in der Gröſse ziemlich schwankend. Diese Zellen enthalten Kerne von sehr verschiedener Gröſse, von 2—4 μ schwankend. Die gröſseren Kerne sind verhältnismäſsig chromatinärmer als die kleinen Kerne, aber immer noch bei Färbungen intensiver hervortretend, als die meisten Kerne der umgebenden farblosen Zellen. (Vgl. Taf. I, Fig. 1, 2, 3.)

Die gröſseren Kerne zeigen bei geeigneter Fixierung und Färbung eine deutliche radiäre Anordnung des Chromatins, so daſs eine Radfigur (Pappenheim) entsteht, während die Leukocyten eine kleinmaschige Netzfigur des Kernes zeigen. Die kleineren Kerne zeigen eine auffällig intensive Färbbarkeit, das Chromatin ist zusammengerückt, der Kern hat sich verdichtet, und diese Erscheinung der Pyknose wird allgemein als eine Altersveränderung angesehen.

Das Hämoglobin dieser Zellen färbt sich bei der Minderzahl oxyphil, bei der Mehrzahl polychromatophil, einzelne nehmen bei Triacidfärbung den Farbenton des Fuchsins an (fuchsinophile Zellen Engels).

Die von Arnold (4) abgebildeten feinen basophilen Körner im Protoplasma von Erythroblasten des tierischen Markes habe ich im menschlichen Mark nie gefunden. Die Erythroblasten dieser mittleren Gröfsen bezeichnet man als Normoblasten (Ehrlich).

Es giebt aber im gesunden Mark Erwachsener auch grofse Formen, welche das Doppelte und mehr des Durchmessers der Normoblasten aufweisen (Megaloblasten), zumeist ausgesprochene Polychromatophilie und einen grofsen, nicht pyknotischen Kern zeigen. (Vgl. Fig. 1.) Diese Zellen sind im gesunden Mark stets in geringer Anzahl vorhanden.

Da ich mich mit der Aufstellung der Megaloblasten als eines Typus der normalen Blutbildung in einen Gegensatz besonders zu den Ansichten Ehrlichs und seiner Schüler setze, welche die Megaloblasten nur als einen Typus pathologischer Blutbildung ansehen, so führe ich folgendes zur Erläuterung über diese vieldiskutierte Zellform an.

Die Megaloblasten werden von Ehrlich und besonders von Engel, der sich dabei auf seine umfangreichen Untersuchungen an Embryonen stützt, lediglich als Typen embryonaler Blutbildung angesehen. Sie sollen beim Erwachsenen nur unter schwersten pathologischen Bedingungen, nach Ehrlich sogar ganz einseitig nur bei essentieller, perniciöser Anämie entstehen und werden von diesem Autor als ein Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale aufgefafst.

Von anderer Seite, z. B. von Mya, wird die abnorme Gröfse dieser Zellen auf eine Quellung infolge gröfseren Wasserreichtums des Blutes zurückgeführt, wodurch gleichzeitig der Kernsaft vermehrt wird und auch der Kern eine Vergröfserung erleidet. Diese Ansicht wird von Pappenheim einer eingehenden Kritik unterzogen, indem er die Möglichkeit von Quellung sowohl bei Makrocyten wie auch bei den Zellen des Embryo durch Wasserreichtum des Blutes und der Gewebe zugiebt, aber darauf aufmerksam macht, dafs eine solche Quellung nur durch den Bau der Zelle bedingt sein kann, welche infolge eines besonderen osmotischen Äquivalents mehr Plasma aufnimmt, während gleichzeitig andere normal gebaute Zellen vorkommen, die dieser Quellung nicht unterliegen.

Wenn man diese Anschauung auch als richtig gelten läfst, so ist doch damit keineswegs erwiesen, dafs es sich bei den grofsen Formen um einen wirklich biologisch verschiedenen Zelltypus handelt,

Tafel I.

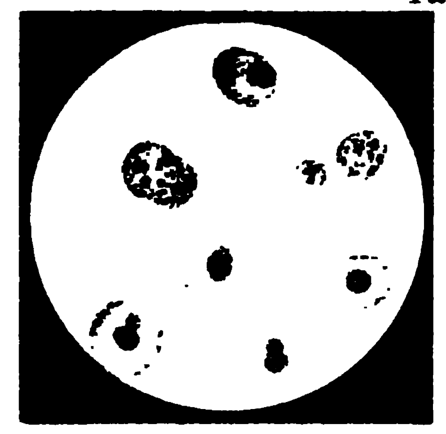


Fig. 1.

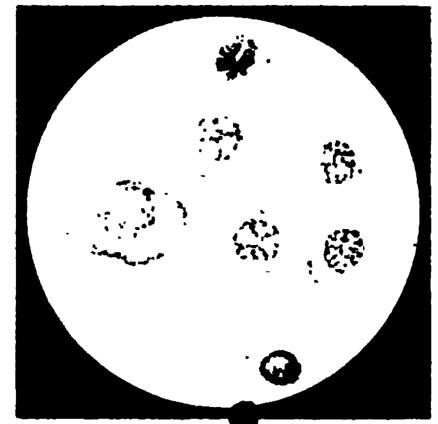


Fig. 2.

Erythroblasten des normalen menschlichen Knochenmarkes.

Megaloblasten und Normoblasten. (Färbung: Methylenblau.)

Oben Mitose. Radiäre Kernstruktur. Unten Pyknose. (Färbung: Ziemann.)

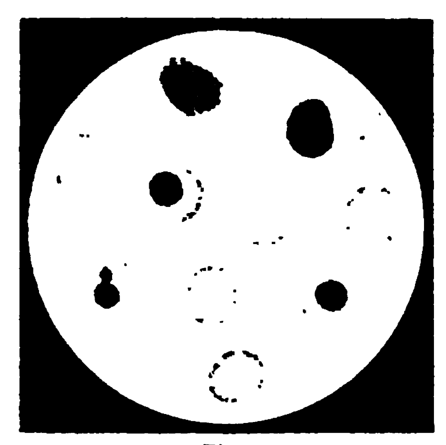


Fig. 3.

Erythroblasten. Oben Mitose, drei pyknotische Kerne (Färbung: Eosin — Hämatoxylin.)

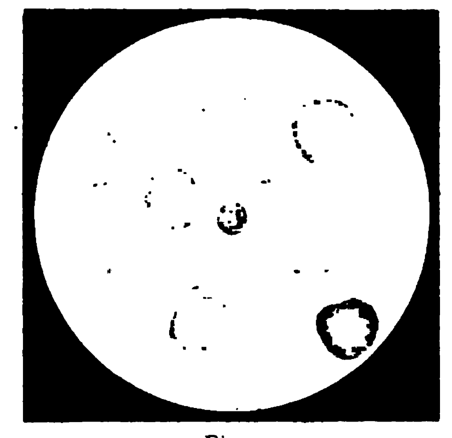


Fig. 4.

Rote Zellen der Cirkulation. Normocyten. Polychromatophile. Erythroblasten (Färbung: Eosin — Methylenblau.)



Fig. 5.

Megalocyten, Mikrocyten, Poikilocyten. Körnige Degeneration. (Methylenblau.)

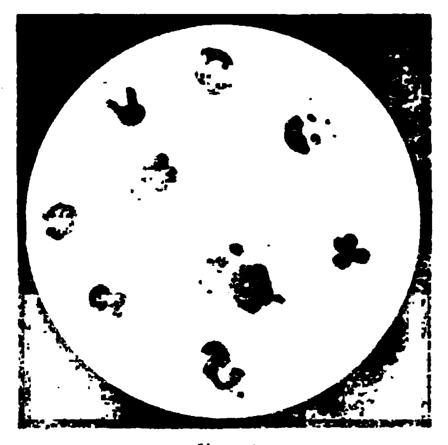


Fig. 6.

Karyolytische Figuren (Färbung: Eosin — Hämatoxylin.)

Vergl. S. [illegible]

Tafel I.

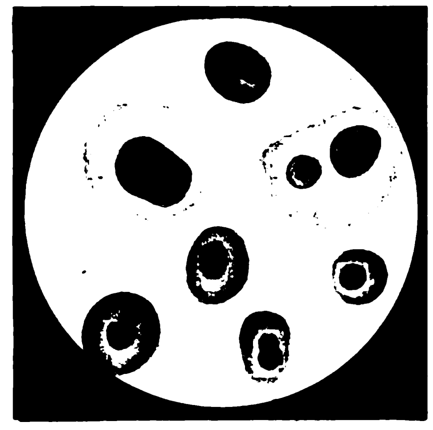




Fig. 1. Fig. 2.

Erythroblasten des normalen menschlichen Knochenmarkes.

Megaloblasten und Normoblasten. (Färbung: Methylenblau.)

Oben Mitose. Radiäre Kernstruktur. Unten Pyknose. (Färbung: Ziemann.)

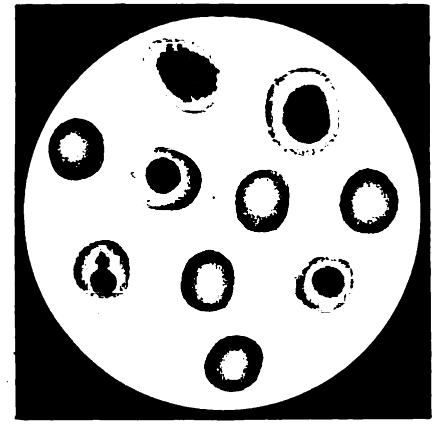


Fig. 3.

Erythroblasten.
Oben Mitose, drei pyknotische Kerne.
(Färbung: Eosin — Hämatoxylin.)

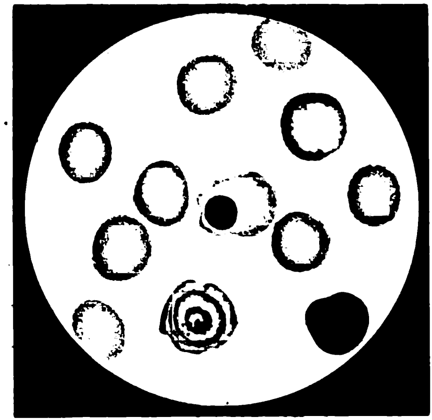


Fig. 4.

Rote Zellen der Cirkulation.
Normocyten. Polychromatophile.
Erythroblasten. (Eosin — Methylenblau.)

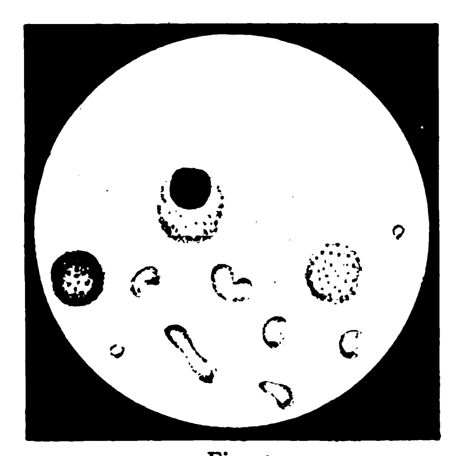


Fig. 5.

Megalocyten, Mikrocyten, Poikilocyten.
Körnige Degeneration. (Methylenblau.)

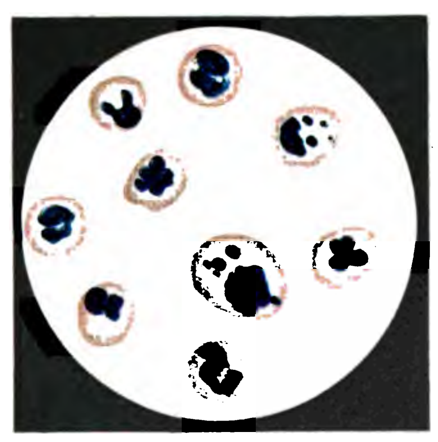
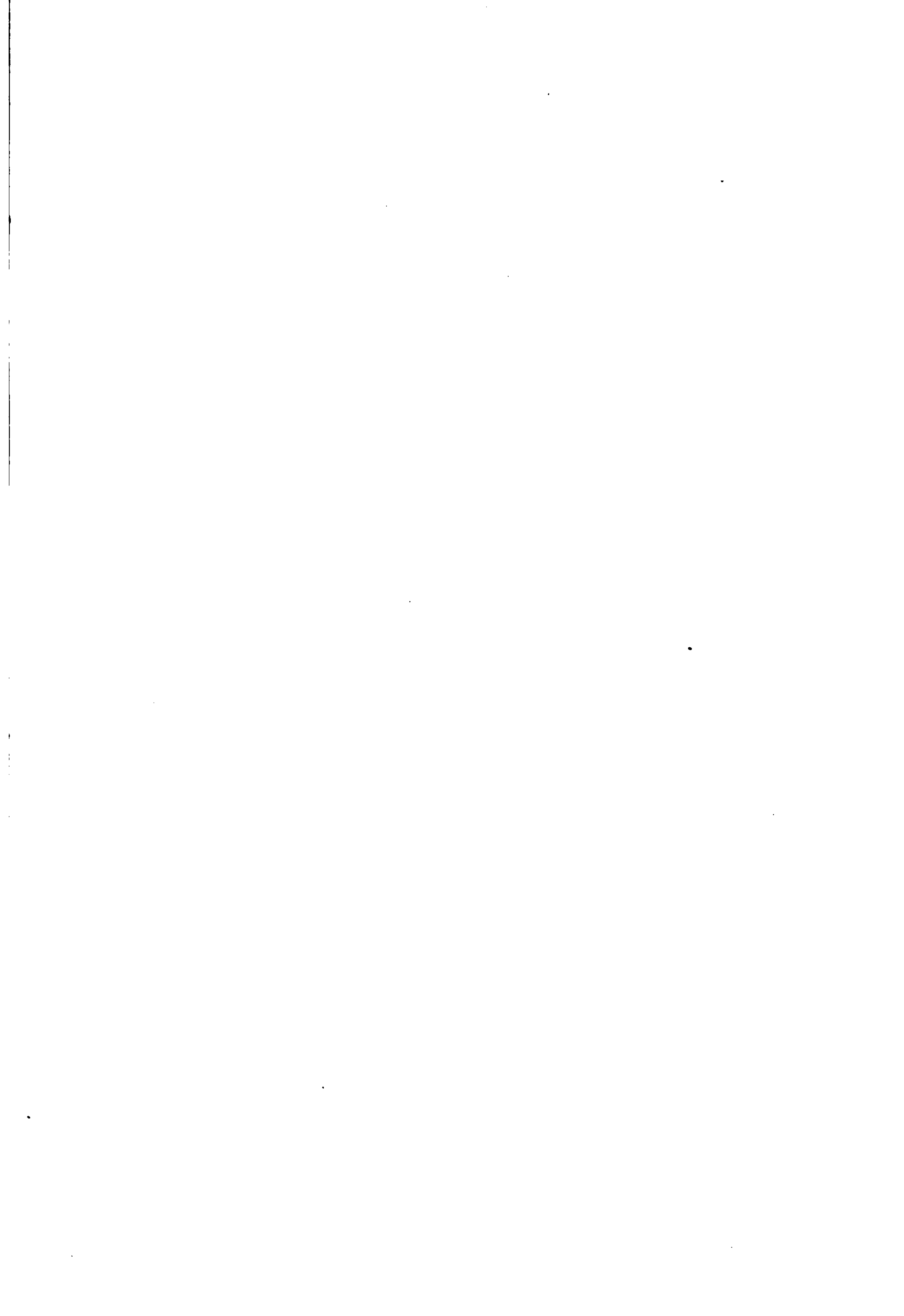


Fig. 6.

Karyolytische Figuren.
(Eosin — Hämatoxylin.)

Vergr.: 800.

W. O. Hasse, ad. nat. del. Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.



sondern es kann sich bei diesen Gröſsenunterschieden nur um Zellen derselben Art mit gewissen chemischen Differenzen ihres Baues handeln, ebenso wie eine Leberzelle doch immer Leberzelle bleibt, auch wenn sie durch Einlagerung von Fetttröpfchen gequollen und den fettlosen ganz unähnlich geworden ist.

Alle Beobachtungen im pathologischen Blute sprechen dafür, daſs die kernlosen groſsen Formen (Megalocyten) durch Plasmaüberschuſs gequollene Zellen sind, die sich am ausgesprochensten da finden, wo eine Polyplasmie unzweifelhaft vorhanden ist, wie bei der Chlorose, und ebensowenig, wie man die Megalocyten als einen besonderen Typus bezeichnen kann, ist dies bei den Megaloblasten zulässig.

Da die Megaloblasten des normalen Markes vorzugsweise polychromatophil sind, so ist es wahrscheinlich, daſs sie Jugendformen der Blutbildung darstellen, wofür auch die später zu erwähnenden Beobachtungen von Masslow sprechen. Sie gelangen in originärer Gröſse ebensowenig als kernlose Formen in die Zirkulation, wie die gröſseren Erythroblasten von etwa 9 μ, die man so häufig im gesunden Marke trifft, sie müssen also im Marke Veränderungen ihrer Gröſse erleiden, ehe sie in die Zirkulation gelangen, wenn man nicht annehmen will, daſs sie lediglich zur Produktion neuer Zellen durch Teilung dienen, was für physiologische Verhältnisse sehr wahrscheinlich ist.

Auch Schur und Loewy fanden im menschlichen Marke bei verschiedenen Krankheiten, die mit perniciöser Anämie gar nichts zu thun hatten, Megaloblasten in spärlicher Zahl.

Durch Vergleichung vieler Markpräparate von totem und unmittelbar nach der Resektion frisch gewonnenem Material, bin ich zu der Überzeugung gekommen, daſs diese Zellen ebenso wie die groſsen farblosen Markzellen infolge ihrer sehr fragilen Konstitution am schnellsten nach dem Absterben zerfallen, so daſs man um so weniger Chancen sie zu finden hat, je längere Zeit seit dem Tode verflossen war.

Die Genesis der roten Zellen vollzieht sich beim Erwachsenen aller Wahrscheinlichkeit nach in zweifacher Weise.

Erstens geschieht die Neubildung durch Zellteilung, die schon im Jahre 1846 von Kölliker an embryonalen Blutzellen beobachtet wurde. Nach allen neueren Untersuchungen von Neumann, Flemming, Bizzozero und vielen anderen findet bei den Erythroblasten eine mitotische Kernteilung statt, die sich auch bei gewissen schweren Anämien an solchen Erythroblasten beobachten läſst, die in die Zirkulation eingeschwemmt sind. Es bilden sich also hierbei zwei junge kernhaltige Zellen aus einer Mutterzelle, ein Vorgang, den Pappenheim als „homöoplastische“ Neubildung bezeichnet. Während aber nach

diesem Autor im normalen Marke Erwachsener dieser Neubildungsmodus der seltenere ist, spielt er nach Masslow die Hauptrolle. (Die Beobachtungen beider beziehen sich anscheinend auf das Mark höherer Wirbeltiere.)

Masslow fand bei jungen und erwachsenen Tieren Erythroblasten, die das Mehrfache der Dimensionen eines normalen Blutkörperchens ausmachen. Bei diesen Zellen tritt eine gleichmäfsige Verkleinerung des Kernes auf, der sich schliefslich auflöst und schwindet. Durch diese Verkleinerung des Kernes wird das Gesamtvolumen der Zelle verkleinert, ein Teil der Zellen vermehrt sich durch Mitose.

Ob diese Beobachtungen an Megaloblasten des normalen tierischen Markes auf die normalen menschlichen Megaloblasten zu übertragen sind, läfst sich noch nicht entscheiden.

Zweitens kann die Neubildung roter Zellen aller Wahrscheinlichkeit nach aus einer farblosen Mutterzelle erfolgen, eine Anschauung, welche zuerst von Virchow ausgesprochen, später von Neumann in seiner ersten fundamentalen Veröffentlichung dahin formuliert wurde, dafs in den Gefäfsen des Knochenmarkes, begünstigt durch eine bedeutende Verlangsamung des Blutstromes eine Umwandlung reichlich angehäufter farbloser Zellen in farbige stattfinde.

Auch H. F. Müller und Wertheim nehmen für die weifsen und roten Blutkörperchen einen einheitlichen Ausgangspunkt im Blute der Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark an. Die roten Blutkörperchen und die polymorphkernigen Leukocyten haben dieselben Mutterzellen, aus welchen durch Mitose sich Tochterzellen entwickeln, die zum Teil unter Aufnahme von Hämoglobin und allmählichem Schwund des Kernes in rote Blutkörperchen übergehen, teils zu ruhenden, einkernigen, den Mutterzellen ähnlichen Zellen (Leukoblasten) werden, die durch Umgestaltung der Kerne und Differenzierung ihres Protoplasma in polymorphkernige Leukocyten übergehen können.

In klarer Weise beschreibt neuerdings Pappenheim diesen Modus der Neubildung derartig, dafs aus basophilen Lymphocyten rote Zellen entstehen können, die infolgedessen anfänglich eine polychromatophile Färbung zeigen. Der Kern, der beim Lymphocyten ein kleinmaschiges Netz bildet, erfährt eine Umlagerung des Chromatin in sternförmige resp. radiäre Anordnung (s. o.), er nennt dies die „heteroplastische“ Neubildung der Erythrocyten.

Mit dieser Erklärung würden thatsächlich die vielen schwierig zu deutenden Zellformen, welche im Marke vorkommen und eine sichere

Entscheidung, ob es sich um sog. Lymphocyten oder basophile Erythroblasten handelt, oft kaum zulassen, eine sehr befriedigende Erklärung als Übergangsformen dieses heteroplastischen Entwickelungsmodus finden. .

Auch Arnold (4) schliefst aus dem Vorkommen gleicher Granulaarten in hämoglobinhaltigen und hämoglobinlosen Zellen des Markes auf eine gemeinsame Entwickelung, d. h. Entwickelung der ersteren aus einer hämoglobinfreien Vorstufe.

Die Entkernung der Erythroblasten.

Mögen nun die roten Knochenmarkszellen aus roten oder farblosen Vorstufen entstanden sein, so müssen sie in jedem Falle vor ihrem Eintritt in die Zirkulation ihren Kern verlieren, und es ist ferner die Thatsache festzuhalten, dafs die zirkulierenden Erythrocyten von sehr gleichmäfsiger Gröfse sind, so dafs man annehmen mufs, dafs die grofsen Erythroblasten (nicht blofs die Megaloblasten) entweder eine Verkleinerung erfahren, etwa in der Art, wie es Masslow im Anschlusse an die Verkleinerung des Kernes beobachtet hat, oder dafs sie unter normalen Verhältnissen überhaupt nicht in die Zirkulation gelangen, sondern lediglich der Neubildung dienen. Es würde dann anzunehmen sein, dafs diese Formen als Makrocyten nur dann ausgeschwemmt werden, wenn eine gesteigerte Ausfuhr von Zellen in die Zirkulation stattfindet, worauf bei noch stärkerer Steigerung als nächste Stufe Normoblasten und schliefslich bei hochgradiger Reizung Megaloblasten in die Zirkulation geworfen werden, Verhältnisse, auf die wir weiterhin zurückkommen werden.

Über den Modus der Entkernung der Erythroblasten ist viel gestritten worden und es stehen sich hier im Prinzip zwei Anschauungen gegenüber, die von Köllicker und Neumann einerseits und von Rindfleisch andererseits vertreten werden.

Neumann nimmt an, dafs die Kerne des Knochenmarkes die Bedeutung wahrer Zellkerne haben, und dafs die Umbildung in kernlose Blutzellen dadurch zu stande kommt, dafs der Kern allmählich im Innern der Zellen schwindet oder aufhört, als ein von dem gefärbten Zellleibe besonders differenzierter Körper zu existieren; eine Auffassung, bei welcher Neumann früheren Angaben von Köllicker folgt.

Nach Rindfleisch dagegen werden die Kerne der roten Blutkörperchen ausgestofsen und zirkulieren frei im Blute; und ebenso fafst Howel diesen Prozefs auf, infolgedessen die Bikonkavität der roten Blutkörperchen durch die Ausstofsung des Kernes aus der Mitte zu stande kommen soll. Während Foa und Osler sich der

Ansicht Neumanns anschliefsen, tritt Fellner in seinen Auffassungen Rindfleisch bei.

In besonders sorgfältiger Weise wurde neuerdings diese Frage von O. Israel und Pappenheim am Blute von Mäuse-Embryonen studiert, wobei diese Autoren in Übereinstimmung mit Neumann konstatierten, dafs das Phänomen der Kernausstofsung, wie es Rindfleisch beschrieben hat, sehr leicht artefiziell durch Präparation von Blut resp. Mark in Kochsalz-Lösung erzeugt werden kann. Beide Autoren fanden, dafs die Kerne verschiedenartige Degenerationsformen durchmachen und durch Karyorrhexis und Pyknose zur Karyolyse und zum völligen Verschwinden innerhalb der Zelle gelangen. Ob sich diese Beobachtungen ohne weiteres auf die Blutbildung bei Erwachsenen übertragen lassen, ist zweifelhaft. Ehrlich-Lazarus nehmen an, dafs die Kernausstofsung bei der Umwandlung von Normoblasten in Normocyten, dagegen Karyolyse bei der Umwandlung von Megaloblasten in Megalocyten auftritt.

Zu demselben Schlusse, wie Israel und Pappenheim am embryonalen Blute gelangte Bettmann bei Untersuchung des durch Arsenikvergiftung pathologisch veränderten Markes erwachsener Tiere. Auch dieser Autor macht auf die mannigfachen degenerativen Schicksale des Kernes aufmerksam, betont z. B. dafs der Pyknose nicht immer eine Zertrümmerung des Kernes zu folgen braucht, sondern dafs auch ohne dies eine intracelluläre Auflösung erfolgen kann. Auf die sonstigen wertvollen histologischen Details dieser Arbeit kann hier nicht näher eingegangen werden.

In neuester Zeit sind diese Kernschicksale gelegentlich der Diskussion über die Herkunft der feinen basophilen Körner in den Erythrocyten vielfach erörtert worden, und es geht aus diesen neuesten Beobachtungen von Engel, Straufs, E. Grawitz u. v. a. unzweifelhaft hervor, dafs die Auflösung des meist pyknotischen Kernes auch in den Erythroblasten normaler Gröfse ganz vorzugsweise durch Auflösung des Kernes in einzelne gröbere Partikel erfolgt, die in der Zelle selbst verschwinden, da sonst an den zahlreichen derartigen Zellen des cirkulierenden Blutes wenigstens hin und wieder ein Austritt von Kernfragmenten gesehen werden müfste.

Es ist also auch für die Erythroblasten des Erwachsenen die Auflösung des degenerierten Kernes in der Zelle wohl als das Gewöhnliche anzusehen, die Ausstofsung aber des Kernes in toto nach den bestimmten Angaben von Ehrlich ebenfalls als modus der Entkernung anzuerkennen.

Taf. I. zeigt Typen der Karyolyse pyknotischer Kerne von Kranken

eigener Beobachtung an Erythroblasten verschiedener Gröfse, sämtlich aus dem Blute schwer Anämischer.

Durchaus verschieden von den bisher besprochenen Ansichten über Blutbildung ist diejenige von Löwit, nach welchem sich Milz, Mark und Lymphdrüsen in fast gleicher Weise an der Neubildung von roten und weifsen Blutkörperchen beteiligen, welche aus zwei völlig getrennten Entwickelungsstufen hervorgehen: Erythroblasten, welche sich durch Caryomitose teilen, und Leukoblasten, die sich durch eine direkte Teilung (divisio indirecta per granula) von den ersteren unterscheiden, ein Teilungsmodus, welcher eine einfache Form im Gegensatz zur divisio per fila (Caryomitose) darstellt. Aufserdem zeichnet sich die letztgenannte Form durch Beweglichkeit des Protoplasma aus.

Als wiederum ganz abweichend von allen bisher angeführten Darstellungen ist endlich die Theorie von Hayem zu erwähnen, welcher die Entstehung der roten Blutkörperchen aus den Blutplättchen (Elementarkörperchen — Zimmermann; globulins — Robin; Blutplättchen — Bizzozero; hématoblastes — Hayem) herleitet. Hayem stützt sich hierbei besonders auf die von ihm beobachtete Steigerung der Zahl der Blutplättchen bei Regenerativprozessen im Blute. Er nimmt Übergangsformen zwischen den Blutplättchen und roten Blutkörperchen an, derartig, dafs die Plättchen sich vervollkommnen, wachsen und färben, bis sie, oft bevor sie ihren normalen Durchmesser erhalten, die Eigenschaften der roten Blutkörperchen bekommen. Die Blutplättchen entstehen nach Hayem im Protoplasma der weifsen Blutkörperchen, innerhalb der Lymphbahn, und diese Zellen stofsen sie aus, bevor sie in die Blutbahn gelangen. Während Pouchet sich auf den Boden derselben Theorie stellt und auch von Recklinghausen, Gobuleff, Schklarewski in kernhaltigen Blutplättchen Vorstufen der roten Blutkörperchen sehen, hat die Theorie von Hayem im übrigen zahlreichen Widerspruch erfahren.

In einem kürzlich erschienenen Werke kommt Hayem (4) auf die Hématoblasten-Theorie ausführlich zurück und verweist besonders auf das Studium des Blutes verschiedener Tiere, in welchem sich die Entwickelung der kernhaltigen roten Blutzellen aus Hématoblasten noch deutlicher verfolgen lassen soll, als bei den kernlosen menschlichen Blutzellen. Er verweist besonders auf eine Arbeit seines Schülers Luzet über die Entwickelung des Blutes bei Tauben und giebt hieraus Abbildungen, welche geeignet sind, Klarheit über seine Ansichten zu bringen. Es finden sich hier nämlich mononukleäre Zellen mit schmalem Protoplasma als Hématoblasten abgebildet, welche nach ihrer Gröfse und Struktur jeder alsbald als kleine Lymphocyten ansprechen mufs, die aber auch nicht die geringste Ähnlichkeit mit den Blutplättchen des Menschen haben. Es erscheint nach dieser Abbildung sehr wohl möglich, dafs sich aus diesen hämoglobinfreien kleinen Zellen bei der Taube rote Blutzellen entwickeln, für die Verhältnisse des menschlichen Blutes besagt dies aber gar nichts, denn es ist ganz ausgeschlossen, dafs sich in der Zirkulation aus kleinen Lymphocyten-ähnlichen Zellen mit grofsem Kerne hämoglobinhaltige kernlose Zellen entwickeln.

Es scheint demnach, als ob gerade die von Hayem empfohlene Heranziehung der vergleichenden Anatomie diese ganz unannehmbare Hématoblasten-Theorie verschuldet hat.

Litteratur-Verzeichnis: am Schlusse von Kap. VIII.

VIII. Kapitel.

Die roten Zellen des menschlichen Blutes.

Die zirkulierenden roten Zellen des gesunden Blutes sind im postembryonalen Leben kreisrunde Scheiben mit einer centralen Einziehung (Delle), welche der Zelle auf dem Querschnitt die bekannte Bisquitform verleiht.

Die mittlere Gröfse dieser Zellen ist 7—7,5 μ im Durchmesser, kleine Abweichungen unter den Zellen sind in jedem Blutströpfchen bezüglich des Durchmessers zu konstatieren, stärkere Ungleichheiten in der Gröfse sind dagegen bereits als pathologische Erscheinung anzusehen.

Die Zellen sind sämtlich kernlos, sie bestehen aus einem Stroma, welches als wichtigsten Bestandteil das Hämoglobin enthält, aufserdem aber stehen die Zellen in innigster Beziehung zu dem umgebenden Plasma und enthalten, wie aus allen neueren Untersuchungen hervorgeht, eine gewisse Menge dieser intercellularen Flüssigkeit.

Veränderungen der roten Blutkörperchen in der Zirkulation treten auf:

1. in Bezug auf die Zahl,
2. den Hämoglobingehalt,
3. das morphologische Verhalten,
4. das färberische Verhalten.

Bei allen diesen Befunden ist es naturgemäfs von gröfster Wichtigkeit zu entscheiden, ob dieselben auf einen degenerativen oder regenerativen Prozefs im Blute hindeuten, da am letzten Ende die ganze klinische Hämatologie, soweit die roten Blutkörperchen in Betracht kommen, auf die Frage hinausläuft, ob bei einer gegebenen Krankheit anämisierende, d. h. Blutzellen zerstörende Einflüsse vorhanden sind, oder ob eine regenerative Thätigkeit der Blut bildenden Organe eingesetzt hat.

Aus den histologischen Befunden allein lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres erschliefsen, da naturgemäfs beide Prozesse zumeist gemeinsam sich im Blute abspielen, insofern das Blut, das durch irgend ein Gift degenerative Veränderungen erlitten hat, bestrebt ist, durch regenerative Neubildung von Zellen Ersatz zu schaffen. Eine Sicherheit darüber, ob bestimmte zelluläre Veränderungen regenerativen oder degenerativen Charakters sind, läfst sich nur durch grofse Untersuchungsreihen empirisch dadurch gewinnen, dafs man unter genauer Berücksichtigung des Charakters der zu Grunde liegenden Krankheit Vergleichungen anstellt bei solchen Prozessen, wo zweifellos Degenerationen von Blutzellen stattfinden, mit solchen, bei welchen zweifellos regenerative Bildungen die Hauptrolle spielen, wie dies z. B. bei Anwendung von direkten Blutgiften einerseits und etwa nach einem Aderlasse andererseits der Fall ist. Aufserdem müssen bei diesen Fragen die besprochenen zellulären Bildungen des Knochenmarkes berücksichtigt werden, und auch durch vergleichende Untersuchungen im Tierblute läfst sich manche Klarheit in diese komplizierten Verhältnisse hineinbringen.

Schwankungen der Zahl der roten Blutzellen sind sehr häufige Ereignisse. Sie sind indes nicht ohne weiteres auf Untergang bei Verminderung oder auf Neubildung bei Vermehrung zu beziehen, da diese Schwankungen durchaus nicht eindeutig sind, vielmehr schon lediglich durch Veränderung der Plasmamenge beeinflufst werden können.

Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen läfst sich, abgesehen von den colorimetrischen und Eisenbestimmungen (vgl. S. 26) gröfserer Blutmengen, schon aus den einzelnen roten Blutzellen des mikroskopischen Präparates durch die Färbung der Zellen erkennen.

Im frischen Präparat erscheinen hämoglobinarme Zellen blafs gegenüber den gelblich gefärbten normalen, und im fixierten und gefärbten Präparate zeigen ebenfalls die hämoglobinarmen Zellen einen blassen Farbenton entsprechend der verringerten Menge des Hämoglobins. Am auffälligsten wird dieses Verhalten, wenn einzelne Zellen sich in normaler Weise intensiv färben, einzelne dagegen auffällig blafs bleiben. Aufserdem findet man unter den hämoglobinarmen Zellen häufig solche, welche nur in der Peripherie einen gut gefärbten schmalen Saum zeigen, während der gröfsere centrale Teil der Zelle nur ganz schwach gefärbt erscheint.

Diese im färberischen Verhalten nachweisbaren Verringerungen und Ungleichmäfsigkeiten des Hämoglobingehaltes der Zellen sind unter allen Umständen pathologisch.

Mallet hat neuerdings in vergleichenden Untersuchungen gefunden, dafs die Färbekraft des Blutes und der Eisengehalt, beide auf Hb berechnet, ungleiche Werte geben und schliefst aus einem Befunde von normaler Eisenmenge bei herabgesetzter Färbekraft auf das Vorhandensein von „jungem“ Hämoglobin. Besonders nach Blutverlusten tritt eine auffällige Inkongruenz in diesem Sinne auf, was demnach für besonders reichliche Mengen von jungem Hb sprechen würde. (Ob seine Methodik: Hématoscope und Ferrometer für diese Schlüsse auf reifes und junges Hb ausreichend sind, erscheint fraglich.)

Von den morphologischen Veränderungen ist die Stechapfelform der roten Zellen seit langem bekannt. Man kann an jedem mikroskopischen Präparate, in welchem die roten Blutkörperchen sich in einfacher Schicht verteilt haben, meist zuerst an der Randzone beobachten, wie die Zellen ihre Scheibenform verlieren und Unebenheiten und Höcker bilden, wodurch die sogenannte Maulbeerform entsteht, wobei die Gröfse der Zelle annähernd erhalten ist. Weiterhin treten an der Oberfläche feine Spitzen hervor, so dafs damit die ganze Oberfläche besetzt erscheint. Die Blutkörperchen schrumpfen in eine Kugelgestalt zusammen, verkleinern dadurch bedeutend ihren Durchmesser und bilden die sogenannte Stechapfelform. In manchen Fällen kann man gleichzeitig einen Austritt von Hämoglobin an solchen Stellen beobachten, wo die Stechapfelformen dicht gedrängt in dickeren Partien des Präparates auftreten.

Die Stechapfelformen treten unzweifelhaft bei jedem Blute infolge verschiedener äufserer Einwirkungen, ganz besonders aber infolge von Verdunstung, Eintrocknung, grofser Kälte der Glasflächen, ferner infolge von Druck, Quetschungen und ähnlicher mechanischer Alterationen auf. Sie kommen aber auch im sorgfältig angefertigten, vor jedem Insult bewahrten Blutströpfchen durch Verdunstung von der Peripherie her zu stande. Ferner aber auch, und das ist als ein unzweifelhaftes pathologisches Zeichen anzusehen, im Centrum des Präparates ganz kurze Frist nach Anfertigung desselben. Diese frühzeitigen Stechapfelbildungen können manchmal unmittelbar, d. h. wenige Sekunden nach Anfertigung des Präparates in der ganzen Ausbreitung des Gesichtsfeldes deutlich vorhanden sein, während für gewöhnlich 15—30 und mehr Minuten verfliefsen, bis die Stechapfelbildungen von der Peripherie nach dem Centrum fortschreiten.

Gleichzeitig pflegt bei derartigen Blutproben die Geldrollenbildung, welche in den dickeren Partien des Präparates auftritt, gestört zu sein, so dafs diese Rollenbildung gar nicht oder nur angedeutet zur Beobachtung kommt. Nachdem im Jahre 1884 C. Gerhardt in einer Dissertation von Fick das Auftreten dieser Phänomene, d. h. der vorzeitigen Stechapfelbildung und verhinderten Geldrollenbildung hat beschreiben lassen, sind auch von anderen Autoren z. B. Brightwood,

Hayem, Hoffmeyer und vom Verfasser bei verschiedenen Krankheitszuständen diese Phänomene beobachtet worden, und neuerdings hat Dr. Jogichefs unter meiner Leitung diese Frage an einem sehr grofsen Krankenmaterial nachgeprüft, wobei sich zeigte, dafs diese Erscheinungen bei Leberkrankheiten, Pneumonie, Nephritis u. a. an den Zellen auftreten können und aller Wahrscheinlichkeit nach als ein Ausdruck verringerter Resistenz der roten Blutzellen bei Einwirkung von chemisch reizenden Stoffen zu betrachten sind.

Abnorm grofse rote Blutkörperchen, Megalocyten, kommen unter verschiedenen Verhältnissen vor. Sie zeigen Durchschnittsmafse von 8—12 μ, sind meist auffällig blafs mit wenig oder gar nicht ausgesprochener Delle, zeigen häufig nicht die kreisrunde Form, sondern verändern auch bei vorsichtigster Anfertigung der Präparate leicht ihre Konturen. Bei Färbung mit Eosin etc. erscheinen sie blasser als die normalen Zellen.

Diese Zellen machen den Eindruck des Gequollenen und sie finden sich thatsächlich bei vielen Zuständen von Flüssigkeitszunahme im Blute. Ob indes diese Quellung im zirkulierenden Blute eintritt, oder ob diese Zellen schon im Knochenmarke gebildet werden, ist schwierig zu sagen. Für die letztere Annahme sprechen die Beobachtungen am Marke selbst, wo schon normaliter die mittleren Durchmesser der Erythroblasten gröfser sind, als die der normalen roten Blutkörperchen, so dafs, wie wir auf S. 74 sahen, zum normalen Reifungsprozefs neben der Entkernung auch eine Verkleinerung vieler Erythroblasten gehört.

Es würde also die Annahme nahe liegen, dafs die Megalocyten jugendliche rote Zellen sind, welche vorzeitig, d. h. vor vollendeter Reifung, in die Cirkulation gelangt sind, eine Annahme, die z. B. das Auftreten dieser Zellen nach schweren Blutungen gut erklären würde.

Es ist aber auch die erste Möglichkeit zu berücksichtigen, dafs diese Zellen infolge von Wasserzunahme des Blutes einerseits und infolge pathologischer Beschaffenheit ihres Protoplasma andererseits in der Cirkulation eine Quellung erlitten haben, die im Gegensatze zu der ersten Erklärung eine degenerative Veränderung bedeuten würde.

Das häufige Auftreten dieser Zellen nach Blutungen und auch bei Chlorose, wo von degenerativen Prozessen keine Rede ist, läfst sie mit Sicherheit vielfach als Jugendformen erscheinen, während viele Befunde bei schweren Anämien dafür sprechen, dafs dieselbe Zellform auch als degenerative Form auftreten kann — ein Beispiel dafür, wie schwierig selbst diese einfachen morphologischen Veränderungen im Blute zu deuten sind.

Abnorm kleine rote Blutkörperchen, Mikrocyten, zeigen die kreisrunde Gestalt der normalen, mit ausgeprägter Delle, sind gut gefärbt und unterscheiden sich von den normalen lediglich durch die Verkleinerung des Durchmessers auf etwa die Hälfte.

Die Mikrocyten werden von Hayem, Eichhorst, Eisenlohr als Jugendformen roter Blutkörperchen angesehen, weil sie zu Zeiten gesteigerter Neubildung auftreten, von Quincke dagegen, Masius und Vanlair als alternde, dem Untergange nahe Formen; während Litten sie für eine Folge von Veränderungen des Salzgehaltes im Blute hält. Biernacki hat neuerdings die sehr plausible Erklärung gegeben, daſs die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blute Plasma enthalten und daſs die Mikrocytose durch Abgabe von Plasma aus den Zellen zu stande komme.

Aus alledem geht hervor, daſs diesen kleinen Formen schwerlich eine einheitliche pathologische Bedeutung zuzumessen ist, daſs sie keinesfalls lediglich als Regenerationsformen zu betrachten sind, sondern wahrscheinlich nicht nur präformiert ins Blut gelangen, sondern sich auch in der Zirkulation unter gewissen Einflüssen aus Normocyten bilden können.

Kernhaltige rote Blutkörperchen normaler Grösse (Normoblasten) finden sich bei ganz verschiedenartigen Zuständen im Blute. Sie sind als Jugendformen aufzufassen, welche in unreifem Zustande, d. h. bevor der Kern geschwunden ist, in die Cirkulation gelangt sind, häufig färben sich diese Zellen ebenso wie die Erythroblasten des Markes polychromatophil.

Die kernhaltigen Erythrocyten im Blute sind stets als Folge einer abnormen Reizung des Knochenmarkes aufzufassen und zwar erstens einer indirekten Reizung, die dann zu stande kommt, wenn die Blutmischung sehr verschlechtert ist, wenn z. B. durch Blutverlust oder irgend ein sonstiges anämisierendes Prinzip die Zahl der Hämoglobinträger erheblich verringert ist. Diese „anämische" Beschaffenheit des Blutes übt einen Reiz auf das Knochenmark aus, auf den das letztere mit einer erhöhten Zellenausfuhr reagiert, die bei stärkerer Inanspruchnahme nicht mehr durch die im Marke vorrätigen kernlosen, reifen Zellen gedeckt werden kann, so daſs erstens — wie wir sahen — die noch nicht ganz reifen Megalocyten, zweitens aber die noch weniger reifen Erythroblasten zur Ausfuhr gelangen.

Wie man sich die Reizwirkung selbst vorstellen soll, ist schwer zu sagen. Ob es die Verarmung des Blutes an Sauerstoff ist, die eine kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes bewirkt, oder ob durch sonstige Veränderungen des Chemismus in dem anämischen Blute eine Einwirkung auf das Mark stattfindet, wie z. B. Schaumann annimmt, kann einstweilen noch nicht entschieden werden.

Zweitens können durch direkte Reizwirkung auf das Knochenmark kernhaltige Zellen zur Ausschwemmung kommen, wenn das Mark selbst erkrankt ist, wie bei Leukämie und Knochensarkom.

Sehen wir von dieser zweiten Möglichkeit ab, so ergiebt sich, dafs die Erythroblasten bei fast allen Anämien zwar ein Zeichen regenerativer Thätigkeit des Markes sind, dafs aber immer schon schwerere Alterationen der Blutmischung vorhanden sein müssen, wenn diese Formen im Blute erscheinen.

Das letztere ist in noch höherem Grade der Fall, wenn solche kernhaltigen Formen auftreten, die im gesunden Marke an sich spärlich vorhanden sind, wie die Megaloblasten. Sie zeigen einerseits, dafs die Blutbildung im Marke selbst gestört ist, und Ehrlich spricht von einem Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale, wenn viele derartige Zellen im Marke auftreten, und sie zeigen ferner, dafs die Ausfuhr derselben aus dem Mark eine überstürzte ist, mithin stets eine starke Reizung durch schwere anämische Zustände vorliegt.

Eine besondere pathognomonische Bedeutung, wie Ehrlich annimmt, kommt diesen Zellen indes nicht zu.

Mitotische Kernteilungsbilder an Erythroblasten sind im cirkulierenden Blute zuerst von Troje bei Leukämie, später von vielen anderen beobachtet worden.

Diese Typen der homöoplastischen Vermehrung der Erythrocyten sind verhältnismäfsig seltene Erscheinungen im cirkulierenden Blute und bisher fast ausschliefslich bei Leukämie beobachtet worden. Viel häufiger sind die auf S. 76 besprochenen und in Fig. 6 abgebildeten regressiven Kernfiguren im Blute zu beobachten, die sich als Abschnürungen, Sprossungen und vollständige Auflösungen des pyknotischen Kernes innerhalb der roten Zelle darstellen und häufige Erscheinungen im Blute schwerer Anämien verschiedenster Herkunft sind.

Überblicken wir all die geschilderten Formveränderungen, so ergiebt sich, dafs wir als Typen gesteigerter Neubildung die Megalocyten und kernhaltigen Formen anzusehen haben. Doch sei nochmals darauf hingewiesen, dafs alle diese morphologischen Veränderungen nicht eindeutig sind.

Deformierte rote Blutkörperchen, Poikilocyten, sind im Gegensatze zu den vorhergehenden Formen stets als degenerative Zeichen anzusehen.

Die äufserlichen Veränderungen dieser roten Blutkörperchen geben sich durch bizarre Gestaltungen kund, welche zuerst von Damon, später von Friedreich und Mosler erwähnt wurden und durch Quincke's

Beschreibung in weiterem Maſse die Aufmerksamkeit auf sich zogen. Diese Gestaltsveränderungen bestehen in einer eigentümlichen Verzerrung der Konturen, infolge deren bald eine Birn-, eine Flaschenform, eine Hantel-, Spindel- oder Sternform erscheint, während in den höchsten Graden degenerativer Veränderung äuſserst kleine blasse Kügelchen von verzerrter Form und geringem Farbvermögen auftreten, die man am besten wohl als Krüppelform bezeichnet (s. Taf. I Fig. 5). Quincke hat diese Formen Poikilocyten benannt und vindizierte ihnen eine diagnostische Bedeutung für die perniciöse Anämie; doch hat man dieselben später auch bei anderen und leichteren anämischen Zuständen häufig beobachtet. Häufig zeigen die kleinen Poikilocyten Kontraktilitätserscheinungen, wodurch sie den Eindruck von Mikroparasiten hervorrufen können (s. perniciöse Anämie).

Die groſsen Formen sind anscheinend mangelhaft konstituierte Zellen, welche anstatt der normalen kreisrunden Form, äuſserst nachgiebige, gleichsam schlaffe Konturen zeigen, so daſs alle die erwähnten bizarren Formen entstehen. Die kleinen Formen muſs man nach Ehrlich als Teilungs- oder Abschnürungsprodukte von roten Blutkörperchen halten; Ehrlich nennt sie daher „Schistocyten."

Das färberische Verhalten der roten Blutkörperchen. Die Hämoglobin führenden Zellen zeigen bei Behandlung mit Farbstoffen, wie Ehrlich zuerst nachwies, im gesunden Zustande eine Affinität zu sauren Farbstoffen, wie Eosin, Orange, Säurefuchsin etc. Abweichungen von diesem normalen Verhalten bestehen in folgender Weise:

Die polychromatophile Färbung, (Polychromasie) der roten Zellen besteht darin, daſs in diffuser, gleichmäſsiger Weise das ganze Protoplasma der Zellen bei Anwendung einfacher und kombinierter Farbstoffe nicht die reine Hämoglobinfärbung zeigt, sondern eine Mischfarbe, die durch die Einwirkung des basischen Farbstoffes bedingt wird und die in manchen Fällen so stark hervortreten kann, daſs das Hämoglobin fast rein basophil gefärbt wird.

So erscheinen bei einfacher Methylenblaufärbung die normalen Zellen grün, die polychromatophilen schwach bläulich, bei Färbung mit Eosin-Methylenblau die normalen rot, die polychromatophilen violett in verschiedenen Nüancen etc. Gabritschewski wies darauf hin, daſs lebende rote Blutkörperchen keine Affinität zu Farbstoffen besitzen, sich also achromatophil verhalten, daſs gesunde fixierte rote Blutkörperchen sich bei Behandlung mit Farbmischungen nur mit einer Farbe tingieren, monochromatophil sind; während Erythrocyten bei Anämien verschiedene Farbstoffe aufnehmen, sich also polychromatophil verhalten.

Die Bedeutung dieser recht auffälligen färberischen Anomalie ist viel diskutiert worden.

Ehrlich, (2) welcher dieselbe zuerst fand, hielt sie für ein exquisit degeneratives Zeichen und benannte diese Färbung daher als „anämische Degeneration“ der Zellen.

Nach Ehrlich kommt die Polychromatophilie durch eine Coagulationsnekrose des Diskoplasma zu stande, welches durch Einlagerung fremder Substanzen tinktorielle Änderungen erleidet. Er sieht diese Blutzellen für Altersformen der roten Blutkörperchen an, während Gabritschewski im Gegenteil dieselben für Vorstufen, Jugendformen der roten Blutkörperchen hält. Maragliano nimmt, wie Ehrlich, nekrobiotische Vorgänge in den roten Blutkörperchen als Ursache dieser Färbung an.

Askanazy und Schaumann beobachteten Polychromatophilie auch in Blutkörperchen, deren Kerne in Teilung begriffen waren, und nach denselben Autoren kommen einzelne violette Körnchen gelegentlich im sonst normalen Hämoglobin vor.

Askanazy fand im Knochenmark der frisch resecierten Rippe fast alle kernhaltigen roten Blutkörperchen mit polychromatophiler Färbung und hält dieselbe auf Grund dieser und der vorher erwähnten Beobachtungen ebenfalls für ein Zeichen jugendlichen Alters der Zellen.

Thatsächlich ist die Polychromatophilie in den Erythroblasten des gesunden menschlichen Knochenmarkes so überwiegend häufig, sie findet sich ferner so besonders deutlich in Zellen, die sich durch ihre Kernstruktur (Mitose cf. Fig. 2) als unzweifelhaft jugendliche Formen dokumentieren, daſs sie in allen diesen Fällen unmöglich als degeneratives Zeichen aufgefaſst werden kann.

Auch Ehrlich, der noch vor kurzem in seinem mit Lazarus herausgegebenen Werke in ausführlicher und sehr bestimmter Weise die rein degenerative Bedeutung der Polychromatophilie betonte, hat späterhin (3) seine Ansicht geändert und zugegeben, daſs diese Färbung physiologisch vorkommt, aber auch als degeneratives Zeichen auftreten kann. Engel (4) dagegen hält auch noch jetzt an der degenerativen Natur dieser Färbung fest.

Welker hat an Tieren vergleichende Untersuchungen angestellt und gefunden, daſs basophile Erythrocyten bei Tauben, Mäusen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden physiologisch vorkommen, dagegen beim Ochsen und Pferd fehlen. Aus eigener Erfahrung kann ich hinzufügen, daſs weiſse Mäuse meist zahlreiche polychromatophile Zellen zeigen, ebenso sind sie bei Fröschen oft reichlich zu finden.

Nach allen bisherigen Erfahrungen mufs man die Polychromatophilie in der gröfsten Mehrzahl der Fälle als Zeichen der Jugendlichkeit der Zellen, also als regeneratives Phänomen betrachten. Daneben ist aber sehr wahrscheinlich, dafs dieselbe färberische Veränderung des Protoplasma unter der Einwirkung von Giften, mithin als ein Zeichen der Degeneration auftreten kann.

Die körnige Degeneration.

Als sicher degenerativer Natur sind Veränderungen in dem färberischen Verhalten der Zellen anzusehen, welche darin bestehen, dafs bei Anwendung basischer Farbstoffe feinste punktförmige Körnchen zumeist in grofser Menge in den Blutscheiben auftreten, so dafs beispielsweise bei Anwendung von Methylenblau die diffus grünen Blutscheiben mit feinsten dunkelblauen Pünktchen besetzt erscheinen (Fig. 5). Diese Veränderung habe ich als „körnige Degeneration“ bezeichnet. Unzweifelhaft wurden derartige basophile Körner bereits früher von Ehrlich, Askanazy, Schaumann u. a. gesehen; sie wurden indessen wegen ihrer Basophilie ohne weiteres als Reste von Kernsubstanz, also als karyolytische Erscheinungen aufgefafst.

Im Anschlufs an Beobachtungen von A. Plehn, welcher basophile Körner in den roten Zellen bei Tropenbewohnern als Jugendformen der Malariaparasiten beschrieb, wurde ich auf ähnliche Befunde nicht nur bei einheimischen Malariakrankheiten, sondern bei vielen Kranken aufmerksam und konnte im Verein mit meinem Mitarbeiter Dr. Hamel konstatieren, dafs die feinen basophilen Körnchen in den roten Zellen ein sehr feines, sehr sicheres und sehr früh auftretendes Reagens auf protoplasma-schädigende Gifte ist, so dafs m. E. diese körnige Degeneration ein sehr wertvolles frühes Symptom für ganz verschiedenartige Blutkörperchen schädigende Einwirkungen ist.

Die Darstellung dieser Körnchen ist eine sehr einfache. Es genügt eine Färbung des mit Alkohol fixierten Präparates mit alkalischem Methylenblau für 30 Sekunden mit reichlicher nachfolgender Wasserspülung, um die Körnchen deutlich zu färben, die indessen nur bei Öl-Immersion und guter Beleuchtung zu finden sind.

Nach meiner ersten Publikation hierüber erschienen sehr bald Bestätigungen meiner Angaben durch Litten, Behrend, Straufs, Cohn, Moritz u. a., und die anfänglich von einigen Autoren, besonders von Engel und Sabrazès, aufgestellte Behauptung, dafs auch diese feinsten Körner Endprozesse einer Karyolyse seien, ist heute wohl fast allgemein aufgegeben. Thatsächlich lassen sich karyolytische Abbröckelungen von Kernsubstanz durch ihre grobe Struktur, durch die geringe Zahl der Bröckel und durch den meist vorhandenen, deutlich erkenn-

baren Kernrest wohl immer ohne Schwierigkeit von den mit feinen Punkten übersäten degenerierten Zellen unterscheiden (vgl. Fig. 6). Beweisend gegen die karyolytische Natur dieser Zellen ist, dafs man diese feinen Körnchen niemals in den Zellen des Knochenmarkes antrifft, merkwürdigerweise auch nicht bei solchen Krankheiten, wo sie intra vitam in grofser Menge im zirkulierenden Blute vorhanden waren. Beweisend ist ferner, dafs sie häufig in solchen Zellen auftreten, wo sich neben ihnen ein völlig intakter runder Kern findet, und besonders beweisend sind die überaus zahlreichen Beobachtungen, welche wir bei verschiedenen Kranken gemacht haben, bei denen zahllose körnig degenerierte Zellen im Blute zirkulierten, ohne dafs auch nur ein einziger Erythroblast angetroffen wurde.

Auch Pappenheim (3) und Ehrlich (cit. nach Plehn) schliefsen sich der Auffassung an, dafs wir es bei dieser basophilen Körnung mit degenerativen Veränderungen des Plasma der roten Zellen zu thun haben.

Wie aus einer neueren Arbeit von Plehn über Malaria (s. o.) hervorgeht, hält dieser Autor die von ihm gefundenen groben basophilen Körner bei Malariakranken nach wie vor für Vorstufen der Malariaparasiten, und man würde demnach basophile Produkte in den roten Blutzellen des Menschen unterscheiden müssen:

1. als degenerative Veränderungen des Zellleibes, wobei sie meist in Form massenhafter feiner Punkte erscheinen;
2. als Produkte der Karyolyse, wobei einzelne gröbere Kernreste neben dem aufgefaserten Kerne auftreten;
3. als Vorstufen der Malariaparasiten.

Für die Praxis ist die Differentialdiagnose dieser verschiedenen basophilen Produkte meist sehr leicht, da die degenerativen und karyolytischen Produkte meist schon beim blofsen Betrachten, ganz sicher aber bei Berücksichtigung der sonstigen Blutveränderungen zu unterscheiden sind und da in unsern Gegenden Malaria kaum in Frage kommt.

Die grofse Bedeutung dieser degenerierten Zellen für alle beginnenden Verschlechterungen der Blutmischung infolge von Giftstoffen wird bei den verschiedensten Kapiteln hervorgehoben werden.

Eine andere färberische Eigentümlichkeit, welche ebenfalls bei Einwirkung von Blutgiften vorkommt und zuerst von Ehrlich beschrieben worden ist, besteht darin, dafs sich im Innern der Zellen bei Behandlung mit sauren Farbstoffen ein rundlicher Körper bildet, welcher sich durch besondere Affinität zu den sauren Farbstoffen auszeichnet, also gewissermafsen einen oxyphilen Körper darstellt, den Ehrlich als „hämoglobinämischen Innenkörper“ bezeichnet. Diese Bildungen treten bei Einwirkung schwerer, zu Hämocytolyse führender Giftstoffe auf.

Lebensdauer und Untergang der roten Blutzellen.

Die Lebensdauer der roten Zellen wird im allgemeinen auf 3—4 Wochen geschätzt, die Zellen finden alsdann in physiologischen Verhältnissen ihren Untergang nicht in der Zirkulation, sondern in erster Linie in der Leber, ferner wahrscheinlich auch in der Milz und dem Knochenmarke.

Besonders durch die Untersuchungen von Quincke wissen wir, dafs in den Leberzellen eine Umprägung des Hämoglobins der abgestorbenen Erythrocyten in Gallenfarbstoff stattfindet, wobei zu berücksichtigen ist, dafs das Bilirubin höchst wahrscheinlich identisch ist mit dem eisenfreien Hämatoidin. Es wird also in der Leber eine eisenfreie Komponente des Hb zur Ausscheidung gebracht, und zwar steht, wie wir beim Kapitel der Hämocytolyse sehen werden, die Gallenfarbstoff-Produktion im direkten Verhältnis zur Quantität der absterbenden roten Blutzellen.

Das Eisen des Hb bleibt, wie die Untersuchungen von Quincke u. a. lehren, zunächst in der Leber deponiert und findet sich hier in den Leberzellen selbst, in den Endothelien der Kapillaren, vielleicht auch frei im Gefäfslumen, ferner in den sog. Kupffer'schen Sternzellen, im Bindegewebe und den Gefäfsscheiden.

Für die Untersuchung der Leber auf Eisengehalt empfiehlt Quincke, abgesehen von quantitativen Fe-Bestimmungen, die einfache Behandlung mit Schwefelammonium, die schon makroskopisch die Eisendepôts durch ihre grüne Färbung anzeigt und auch in mikroskopischen Schnitten brauchbar ist.

Der normale Eisengehalt der Leber beträgt nach Quincke 80—200 mg auf 100 g Trockensubstanz.

Vermehrung des Eisengehaltes der Leber wird von Quincke als „Siderosis" bezeichnet, und zwar mufs man unterscheiden zwischen Eisenanhäufungen infolge medikamentöser Eisenresorption „Pharmakosiderosis" (Naunyn) und „Hämosiderosis" infolge vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen.

Diese letzte Form der Siderosis spielt bei allen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall eine grofse Rolle und wird uns bei verschiedenen Kapiteln beschäftigen.

Aufser in der Leber finden sich physiologisch in der Milz und dem Knochenmarke Eisendepôts, und man nimmt an, dafs alle diese Depôts das Bildungsmaterial für junge Hämoglobinzellen enthalten.

Verhältnis der roten Blutkörperchen zum Blutplasma.

Überläfst man eine Portion Blut ohne irgend welche Zuthat sich selbst, so sammelt sich bekanntlich die Masse der roten Blutkörperchen

als Coagulum am Boden des Gefäfses an, während eine, allmählich zunehmende Quantität von Serum (Plasma minus Fibrin) abgeschieden wird.

Nach Zusatz von gerinnungshemmenden Mitteln zum ausfliefsenden Blute (Natriumoxalat etc.) oder solchen, die man im Tierexperiment schon in vivo in das Blut überführen kann (Albumosen, Pepton) tritt eine einfache Sedimentierung ein, wobei sich die roten Blutkörperchen zu Boden senken und das Plasma die obere Schicht einnimmt.

Es ist nun eine, bis heute nicht entschiedene Frage, ob dieser Trennung der zelligen und flüssigen Bestandteile des Blutes aufserhalb des Gefäfssystems ein ähnliches Verhältnis während der Zirkulation entspricht, d. h. 1. ob auch im kreisenden Blute Zellen und Flüssigkeit voneinander getrennt zirkulieren und 2. ob sie in demselben quantitativen Verhältnis voneinander getrennt sind wie aufserhalb des Körpers.

Die erste mafsgebende Anschauung hierüber war die von Prevost und Dumas, welche die Blutzelle vom umgebenden Plasma durchtränkt, mechanisch imbibiert ansahen. Im Gegensatze hierzu erklärte C. A. Schmidt, auf dessen epochemachende Bluntuntersuchungen „zur Charakteristik der epidemischen Cholera“ (1850) wir mehrfach zurückkommen werden, Zellen und Flüssigkeit für ganz getrennte Komponenten des Blutes, zwischen denen allerdings Diffusionserscheinungen auftreten können.

Von den späteren Untersuchern hat sich die Mehrzahl dieser letzten Anschauung angeschlossen. Es sind indes in letzter Zeit Beobachtungen gemacht worden, welche wieder mehr für die alte Anschauung von Prevost und Dumas sprechen dürften. Besonders durch die Untersuchungen von Hamburger, Lackschewitz, v. Limbeck hat sich gezeigt, dafs innige Wechselbeziehungen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma bestehen. Hamburger hat die, von H. de Vries und van t'Hoff gefundenen Gesetze des osmotischen Druckes in interessanten Versuchen auf physiologische und pathologische Verhältnisse beim Menschen übertragen und gefunden, dafs diejenige Salzlösung, welche im Blute des Menschen, wie auch anderer Warmblüter weder eine Quellung noch eine Schrumpfung hervorruft, welche also dem menschlichen Plasma „isotonisch“ ist, z. B. eine 0,9 % NaCl-Lösung ist. Andere Salzlösungen verhalten sich isotonisch bei einer Konzentration, deren Molekulargewicht der erwähnten NaCl-Lösung entspricht. Es ist nach diesen Versuchen irrtümlich, die 0,6 % NaCl-Lösung als „physiologische“ zu bezeichnen, da diese Konzentration lediglich für das Froschblut annähernd isotonisch ist, die Blutkörperchen des Menschen dagegen in dieser Lösung quellen.

Lösungen von stärkerer Konzentration bezeichnet Hamburger als „hyperisotonische", solche von schwächerer Konzentration als „hypisotonische". Nach Hamburger sind die roten Blutkörperchen des zirkulierenden Blutes für Salze permeabel, und nach Versetzung defibrinierten Blutes mit isotonischen, hyperisotonischen und hypisotonischen Salz- und Zuckerlösungen findet eine Auswechselung von Bestandteilen in den Verhältnissen statt, dafs die wasseranziehende Kraft weder der Blutkörperchen noch des Serum eine Änderung erfährt.

Die Berechnungen von Hamburger sind von Köppe einer Kritik unterworfen und für nicht ganz zuverlässig erklärt worden, da Hamburger bei seinen Berechnungen über die Einwirkung des osmotischen Druckes von Kochsalzlösungen auf die Struktur der roten Blutkörperchen die Dissoziation des NaCl in der Lösung aufser Betracht gelassen hatte, aufserdem sind nach Köppe die Strukturverhältnisse der roten Blutkörperchen komplizierter, als man bisher annahm.

Nach diesem Autor haben die roten Zellen durch ihre Moleküle einen bestimmten osmotischen Druck und nehmen daher in dem sie umgebenden Medium ein bestimmtes Volumen ein. Ändert sich nun die molekuläre Konzentration dieses Medium z. B. durch Verringerung des Molekülgehaltes, wird also das Serum hypisotonisch, so tritt eine Quellung der Blutzellen ein, jedoch ändert sich nach Köppe das Volumen der Zellen nicht gleichmäfsig und nicht völlig äquivalent der Konzentrations-Änderung, es bleibt vielmehr im Innern der Zellen ein Zustand erhöhter Konzentration, der nach Köppe auf die Elastizität des Zellgewebes zurückzuführen ist. Ob dies durch eine Zellwand, durch das Protoplasmagerüst oder sonstige Strukturverhältnisse der Zellen bedingt ist, läfst sich nicht sicher sagen.

Die praktisch wichtige Frage nach der Konzentration einer für den Menschen „physiologischen", d. h. äquimolekulären Kochsalzlösung, wird indes durch diese interessanten Angaben von Köppe, wie es scheint, nicht wesentlich alteriert, denn wenn man die Kochsalzlösung nach demselben Gefrierpunkte, wie ihn das menschliche Blut zeigt, nämlich von — 0,56° C., berechnet, so erhält man ebenfalls eine etwa 0,9 % physiologische Na-Cl-Lösung.

Ältere Litteratur.

Askanazy. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. Bd. 27. S. 492.

Biernacki. Wien. med. Wochenschr. 1894. Nr. 36/37.

Bizzozero, G. 1. Virch. Arch. Bd. 95. 1884. S. 26. — 2. Gaz. med. Ital.-Lomb. Novembre 1868. — 3. Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre. XIII. 1888. S. 153.

Bizzozero u. Salvioli. 1. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. Nr. 16. — 2. Moleschotts Unters. XII. 1881. S. 595.

Ehrlich. 1. Referat im 11. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Eichhorst. Die perniciöse Anämie. Leipzig 1878.
Eisenlohr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20. S. 495.
Eliasberg. Diss. Dorpat. 1893.
Gabritschewsky. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 28. S. 83.
Hayem, G. 1. Du sang etc. Paris 1889. — 2. Compt. rend. T. 85. 1877. S. 1285. — 3. Arch. de Phys. 1878. S. 629.
Howell, W. H. 1. New-York med. record. Vol. XXXIV. 1888. — 2. Journ. of Morphol. Vol. IV. 1871. Nr. 1.
Köllicker, A. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. IV. 1846.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Lackschewitz. Diss. Dorpat 1892.
v. Limbeck. Grundriſs einer klin. Pathol. d. Blutes. Jena 1892.
Litten. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 1.
Litten u. Orth. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 51.
Löwit, A. 1. Prager med. W. VIII. 1883. — 2. Dasselbe: Sitzungsber. d. Wien. Akad. Abt. III. Bd. 88. 1883. — 3. Prager med. Wochenschr. 1887. Nr. 21.
Manassëin. Über die Dimensionen der roten Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Tübingen 1872.
Maragliano u. Castellino. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 415.
Müller, H. F. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd. 98. Abt. III. 1889.
Mya. Lo sperimentale 1892.
Neumann, E. 1. Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Med. Centralbl. 1868. Oktober. S. 689. — 2. Arch. f. Heilk. XV. S. 470. 1874. — 3. Arch. f. mikr. Anat. XII. 1876. — 4. Virch. Arch. Bd. 119. 1890. — 5. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. 1881. Heft 3. — 6. Centralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 20. 1882. S. 321.
Obrastzow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. Nr. 24.
Oppel, A. Unsere Kenntnisse von der Entstehung der roten und weiſsen Blutkörperchen. Zusammenfassendes Referat. Centralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. 1892. Bd. III. Nr. 5. (Erschöpfende Übersicht über die wichtigsten hierüber publizierten Arbeiten.)
Osler. Lancet 1882. S. 181.
Pouchet. Revue scientif. 9. année. Nr. 12. 1879.
Quincke. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, S. 1 u. Bd. 25, S. 567.
Rindfleisch. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 17. 1879. S. 1.
Schaumann (1). Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Helsingfors 1894.
Vanlair u. Masius. De la microcythémie. Bruxelles 1871. (Ref. in Virch.-Hirsch. 1872. I. 199.)
Winogradow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. Nr. 50.

Neuere Litteratur.

Arnold. 1. Betrachtungen über Kerne u. Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. 93. — 2. Fortsetzung: Ibidem. Bd. 97. — 3. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. — Ibidem. Bd. 140. 1895. 4. Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkszellen. Ibidem. Bd. 144. 1896. S. 67.
Behrendt. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 4.

Bettmann. Über den Einfluſs des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 23. S. 443.
Bloch. Deutsche med. Wochenschr. 1899. V. 279.
Cohn. Münch. med. Wochenschr. 1900.
Ehrlich (2). Über anämische Blutbefunde. Farbenanalytische Untersuchungen. 1891. S. 95. — (3) Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. Berlin, 1899. S. 227.
Ehrlich und Lazarus. Die Anämie. Wien, 1898. I. Abt.
Engel, C. S. 1. Die Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikrosk. Anat. 1893. — 2. Die Blutkörperchen des bebrüteten Hühnereis. Ibidem. 1894. — 3. Die Zellen des Blutes und der Blutbildungsorgane bei der pernic. Anämie verglichen mit denen menschl. Embryonen. Kongr. f. inn. Med. 1898. — 4. Die Blutk. des Schweins in der ersten Hälfte des embryonalen Lebens. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 54. 1899. S. 24.
Grawitz, E. 1. Über körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 36. — 2. Die klin. Bedeutung und experim. Erzeugung körniger Degeneration in den roten Blutk. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 9.
Hayem (4). Leçons sur les maladies du sang. Paris, 1900.
Hamel. D. Arch. f. klin. Med.. Bd. 67. 1900. S. 357.
Jogichess. Das Auftreten von Stechapfelformen an den roten Blutk. unter krankhaften Verhältnissen. Dissert. Berlin, 1900.
Israel und Pappenheim. Über die Entkernung der Säugetier-Erythroblasten. Virch. Arch. Bd. 143. 1896.
Koeppe. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. S. 504.
Litten (2). Über basophile Körnungen in roten Blutk. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 44.
Mallet. Des variations de qualité de hémoglobine. Thèse No. 10. Genève 1901.
Masslow. Einige Bemerkungen zur Morphologie und Entwickelung der Blutelemente. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 51. S. 137.
Moritz. St. Petersb. med. Wochenschr. 1901. Nr. 26.
Pappenheim. 1. Die Bildung der roten Blutscheiben. Dissert. Berlin, 1895. — 2. Von den gegenseitigen Beziehungen der versch. farbl. Blutzellen zu einander. Virch. Arch. Bd. 160. S. 1. — 3. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 24.
Plehn. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 44.
Schaumann (2). Sammlung klin. Vorträge (Volkmann). N. F. Nr. 287. 1900.
Schmauch. Virch. Arch. Bd. 156. 1899.
Schur und Loewy. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. S. 412.
Strauſs. Basophile Körnchen in roten Blutk. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 37.
Troje. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Walker, E. L. A compar. study on the so-called polychromatophilous degeneration of red blood corpuscles. The journ. of the Boston Society. 1899. Nov.

IX. Kapitel.

Die Leukocyten.

Die Lehre von den Leukocyten, von ihrer Entstehung, ihrem Entwickelungsgange, ihren Differenzierungs-Merkmalen, von ihrer Bedeutung für den gesunden Organismus und vollends von ihrer Rolle in der allgemeinen Pathologie und in der Lehre von den Entzündungen im besonderen gehört auch heute noch zu den stärkstumstrittenen Kapiteln, obschon oder vielleicht auch gerade weil auf diesem Gebiete eine Litteratur erwachsen ist, die kaum noch zu übersehen ist. Gerade in diesen Fragen spielt die subjektive Auffassung der einzelnen Beobachter über die Bedeutung der verschiedenen Zellformen eine grofse Rolle, sie ist auch für die Entwirrung der vielen Rätsel, welche uns z. B. die farblosen Zellen des Knochenmarkes mit ihrem regellosen Nebeneinander bieten, durchaus nötig, nur ist es bedauerlich, dafs dieser Subjektivismus sich oft schon in gewissen Erstlingsarbeiten in einer Weise ausprägt, die nur geeignet ist, die schon an sich sehr komplizierte Leukocyten-Frage noch komplizierter zu gestalten.

Die Leukocyten spielen in der allgemeinen Pathologie eine grofse Rolle, sie gehören bei allen Katarrhen der Schleimhäute, bei Entzündungen der serösen Häute und sämtlicher Organe zu den wichtigsten histologischen Erscheinungen und die Frage nach ihrer Herkunft und ihren sonstigen Schicksalen bei diesen pathologischen Gewebsveränderungen ist auch heute noch von einer wirklich befriedigenden allgemein gültigen Erklärung weit entfernt. Wenn man sich nun aber selbst auf jenen extremen Standpunkt stellt, anzunehmen, dafs alle diese in den entzündeten Geweben angetroffenen Zellen aus dem Blute stammen, so würden wir doch fast ausnahmslos das Blut selbst nur als Zwischenträger der Leukocyten anzusehen haben, während ihr Ursprung und ihr Endziel in den Ge-

weben der stabilen Organe liegt, und es ergiebt sich daraus, dafs gerade die allerwichtigsten Fragen in der Leukocytenlehre nicht durch die klinische Hämatologie, sondern nur durch die allgemeine normale und pathologische Histologie zu Ende geführt werden können.

Es mufs dieser Punkt, welcher in einem gewissen Gegensatze zu den neuesten Anschauungen von Ehrlich steht, hervorgehoben werden, denn, so grofs auch die Verdienste dieses Forschers um die Erschliefsung der feineren morphologischen Verhältnisse der Leukocyten durch seine farbenanalytischen Untersuchungen sind, so ist doch nach Ansicht vieler anderer Untersucher über die Morphologie wie über die Entwickelung der Leukocyten noch keineswegs völlige Klarheit vorhanden, weil eben die Histologie der blutbildenden Stätten noch weit von einer wirklich gesicherten Auffassung entfernt ist.

Besonders betont mufs ferner hier bei den Leukocyten, wie oben bei den roten Zellen werden, dafs verhältnismäfsig recht wenig Untersuchungen am lebensfrischen Marke des Menschen ausgeführt sind, dafs vielmehr gerade die Knochenmark-Untersuchungen vorwiegend am tierischen Marke ausgeführt sind, obschon die Zell-Spezies der Leukocyten bei den meisten Tieren recht erhebliche morphologische Differenzen gegenüber den menschlichen Zellen zeigen, und es basieren daher manche Angaben über die Genese dieser farblosen Knochenmarkszellen lediglich auf Untersuchungen am Marke von Tieren.

Im voraus sei auch hier, wie bei den roten Blutzellen erwähnt, dafs meine eigenen Auffassungen über die Entstehung dieser Zellen aufser auf dem Studium der cirkulierenden Zellen des Blutes vornehmlich auf histologischen Untersuchungen lebensfrischen menschlichen Knochenmarkes beruhen (vgl. S. 71), die zum Teil an völlig gesundem Marke bei Amputationen nach Verletzungen, zum Teil an solchem Marke angestellt wurden, das von Kranken mit entzündlichen, meist leukocytotischen Prozessen stammte.

Einteilung der normalen Leukocyten des Blutes.

Die Leukocyten des zirkulierenden gesunden menschlichen Blutes werden in ihren allgemeinen Erscheinungen von fast allen Untersuchern übereinstimmend nach dem Vorgange von Ehrlich beschrieben, indem man einzelne Gruppen nach der Gröfse der Zelle und des Kernes, nach der sonstigen Beschaffenheit des Zellleibes (homogen oder granuliert) und des Zellkernes, sowie nach dem färberischen Verhalten beider Hauptbestandteile unterscheidet, und zwar folgendermafsen:

1. Lymphocyten; (Taf. II. Fig. 1.) Zellen meist von der Gröfse eines roten Blutkörperchens (kleine Lymphocyten), zum kleineren Teil

das Doppelte dieser Gröfse erreichend (grofse Lymphocyten) mit einem verhältnismäfsig grofsen Kerne, der häufig nur von einem schmalen halbmondförmigen Protoplasma-Saum umgeben ist.

Der Zellleib färbt sich bei Anwendung basischer Farbstoffe basophil, bei Triacidfärbung in einem unbestimmten graugrünen Farbenton und ist völlig homogen, ohne Granulation. Der Kern zeichnet sich abgesehen von seiner Gröfse durch starke Färbbarkeit aus.

2. **Neutrophil granulierte Zellen mit polymorphem Kerne** (polynukleäre neutrophile Leukocyten). (Fig 1 untere Hälfte). Diese Zellform zeichnet sich durch ihre verhältnismäfsig erhebliche Gröfse aus, indem sie fast doppelt so grofs wie ein rotes Blutkörperchen ist. Ihr Protoplasma zeigt eine sehr dichte, äufserst feine Granulation, die sich bei Anwendung kombinierter Farbstoffe (Triacid, Ziemann'sche Mischung etc.) mit einem neutralen Farbtone färbt, dagegen bei Anwendung rein saurer oder basischer Stoffe nicht hervortritt. Im frischen, nicht gefärbten Präparate ist die Granulation durch die aufserordentliche Feinheit und Dichtigkeit leicht zu erkennen.

Der Kern zeigt sehr charakteristische, immer wiederkehrende polymorphe Typen von Hufeisen-, Kleeblatt- oder sonstiger unregelmäfsiger Form, die einzelnen Bälkchen des Kernes hängen meist miteinander zusammen, doch können sie auch ganz voneinander abrücken. Die Kernsubstanz färbt sich intensiv mit allen basischen Stoffen..

3. **Grob granulierte Zellen mit polymorphen oder mehreren Kernen,** (polynukleäre oxyphile Zellen) **eosinophile Leukocyten.** (Fig. 2.) Diese Zellen sind etwa von der Gröfse der vorigen, ihr Protoplasma ist erfüllt von auffällig groben, im frischen Präparate stark lichtbrechenden Granulationen, die eine spezifische Affinität zu sauren Farbstoffen haben, sich also oxyphil, oder, wie man mit Ehrlich sagt, eosinophil färben. Sie enthalten meist 2—3 Kerne von unregelmäfsiger Gröfse, die sich mit basischen Stoffen intensiv färben.

4. **Übergangsformen** (Ehrlich) (Fig. 2) sind verschieden grofse Zellen vom Habitus der Lymphocyten, aber von diesen unterschieden durch verschiedene Differenzen, so dafs ihnen von Ehrlich eine besondere Stellung zuerkannt wird. Sie kommen an Gröfse meist den polynukleären nahe, zeigen ein blasses, schwach basophil färbbares Protoplasma und einen ziemlich grofsen, gelappten Kern, der sich viel schwächer färbt, als der Lymphocytenkern. Hin und wieder finden sich in dem sonst völlig homogenen Protoplasma einzelne neutrophile Granula.

Zahlenverhältnisse der Leukocyten. Bei Zählungen der farblosen Blutzellen ist zunächst die Angabe von Alex. Schmidt und

dessen Schülern zu berücksichtigen, dafs beim Ausfliefsen des Blutes aus den Gefäfsen ein grofser Teil der Leukocyten zerfalle, eine Ansicht, welche auch Cohnheim vertrat und durch die Angabe von Löwit gestützt wird, welcher in dem, unter erwärmtem Öl aufgefangenen Blute mehr Leukocyten als bei gewöhnlicher Untersuchungsmethode fand. Rieder, welcher sich in besonders umfangreichem Mafse mit Zähl-Untersuchungen der Leukocyten beschäftigt hat, hält diese Angaben für unrichtig, zumal wenn man die Mischung des Blutes in geeigneten Flüssigkeiten vor Eintritt der Gerinnung vornimmt.

Thatsächlich finden sich in jedem Blutpräparate, auch bei vorsichtigster Anfertigung, Trümmer von Leukocyten, auf deren Bedeutung besonders Botkin aufmerksam gemacht hat, welcher im fixierten und gefärbten Präparate verschiedene Lösungsformen der Leukocyten unterscheidet.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei den verschiedenen Individuen und auch bei ein und demselben Individuum in den verschiedenen Tageszeiten ziemlich beträchtlich. Demgemäfs sind die mittleren Durchschnittszahlen für gesunde Verhältnisse recht verschieden, und eine, von Rieder zusammengestellte Übersicht der Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren seit Welcker und Moleschott ergiebt, dafs man für den Erwachsenen 5000—10000 farblose Zellen im cmm rechnen kann. Das Mittel bei Rieders Untersuchungen betrug 7680. Das Verhältnis der farblosen zu den roten Zellen beträgt demgemäfs, wenn man den Durchschnittswert der ersteren zu 7500 rechnet: 1 : 666.

Verhältnis der verschiedenen Leukocytenformen zu einander. Auch unter gesundhaften Verhältnissen schwankt das Verhältnis besonders der Lymphocyten zu den polymorphkernigen Zellen ziemlich beträchtlich, doch kann man zunächst so viel mit Sicherheit festhalten, dafs die neutrophilen Formen das weitaus gröfste Kontingent im gesunden Blute bilden, so dafs die anderen Formen erheblich ihnen gegenüber zurückstehen. Dieser Thatsache hat man durch Zählungen einen ziffernmäfsigen Ausdruck zu geben versucht, und Ehrlich und Einhorn fanden dabei, dafs die Neutrophilen ca. 65—70 %, die Lymphocyten ca. 25 % und die Übergangs- und eosinophilen Formen zusammen ca. 5—10 % betrugen.

Gräber fand im Mittel 25 % Lymphocyten und Rieder bei Gesunden 27—30 % an mononukleären Formen. Über die Spärlichkeit der eosinophilen Zellen herrscht allgemeine Übereinstimmung, und Zappert, welcher allein dieser Zellform eine 82 Seiten umfassende Abhandlung gewidmet hat, konstatiert bei Gesunden 55—784 eosinophile Zellen im cmm, d. h. 0,67—11 %.

Tafel II.



Fig. 1.



Fig. 2.

Leukocyten des gesunden menschlichen Blutes. (Färbung: Triacid.)

Lymphocyten, polynukleäre Neutrophile. — Eosinophile, Übergangsformen.



Fig. 3.



Fig. 4.

Leukocyten des gesunden menschlichen Knochenmarkes.

Neutrophile, eosinophile, basophile granulierte Einkernige. — Homogene Einkernige. In der Mitte: Stammzelle.



Fig. 5.

Leukocytisches menschliches Mark. Kernstellungen. Übergangsformen. (Färbung: Ziemann — Romanowski.)

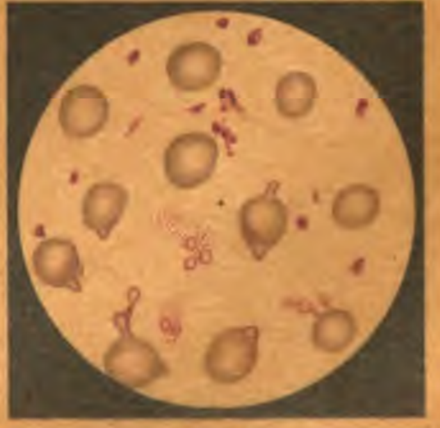


Fig. 6.

Blutplättchen. Oben chromatinhaltige Formen. Unten Erythrocyten-Abschnürung (nach Arnold).

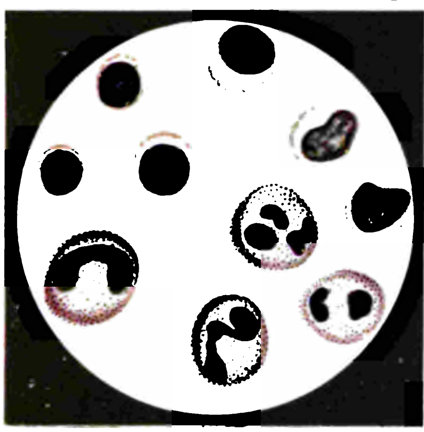
des[illegible] zu berücksichtigen, dafs beim [illegible] aus den Gefäfsen ein grofser Teil der Leukocyten [illegible] sieht, welche [illegible] und durch [illegible] Löwit gestützt [illegible] in dem unter [illegible] als bei gewöhnlichen [illegible] welche sich in besonders [illegible] der Leukocyten beschäftigt [illegible] wenn man die Misch[illegible] vor Eintritt der Gerinnung [illegible] in jedem Blutpräparat [illegible] von Leukocyten, auf [illegible] gemacht hat, welcher [illegible] Lösungsformen der [illegible]

[illegible] der Leukocyten [illegible] auch bei ein und demselben [illegible] ziemlich beträchtlich [illegible] Durchschnittszahlen für gesunde [illegible] von Rieder zusammengestellte [illegible] Autoren seit Welcker [illegible] den Erwachsenen 5000 [illegible] Das [illegible] bei Rieders Unters[illegible] den roten Ze[illegible] den Durchschnittswert der ersten [illegible]

[illegible] der verschiedenen **Leukocytenformen zu ein**[illegible] schwankt das Verhältnis [illegible] den [illegible]kernigen Zellen [illegible] man [illegible] mit Sicherheit festhalten [illegible] Formen das weitaus gröfste Kontingent [illegible] erheblich ihnen [illegible] Diese [illegible] hat man durch Zählungen [illegible] Ausdruck zu [illegible] Ehrlich und [illegible] dafs die [illegible] 65–70%, die Lymphocyten [illegible] Übergangs- und eosinophilen Formen zusammen [illegible]

[illegible] im Mittel [illegible]% Lymphocyten und Rieder bei Ge[illegible] an mononukleären Formen. Über die Spärlichkeit der [illegible] Zellen herrscht allgemeine Übereinstimmung und Zappert, [illegible] dieser Zellform eine 82 Seiten umfassende Abhandlung [illegible] konstatiert bei Gesunden 55–784 eosinophile Zellen [illegible] 0,67–11%.

Tafel II.



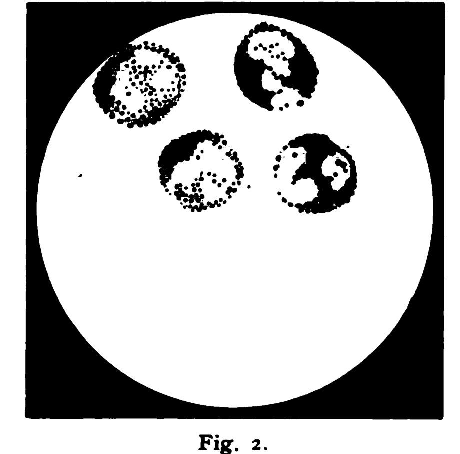
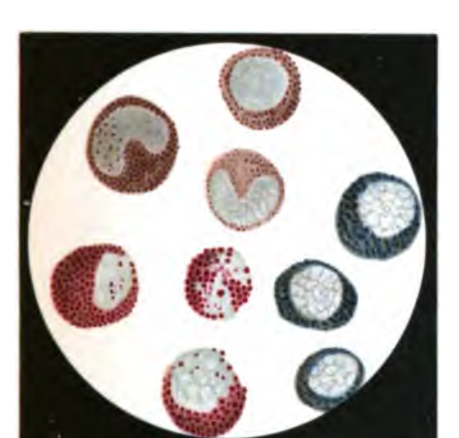


Fig. 1. Fig. 2.

Leukocyten des gesunden menschlichen Blutes. (Färbung: Triacid.)
Lymphocyten, polynukleäre Neutrophile. Eosinophile, Übergangsformen.



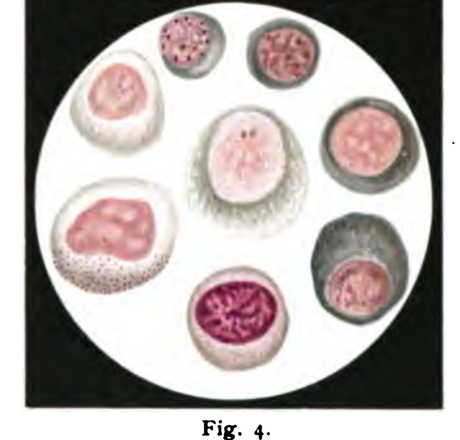


Fig. 3. Fig. 4.

Leukocyten des gesunden menschlichen Knochenmarkes.
Neutrophile, eosinophile, basophile granulierte Einkernige. Homogene Einkernige. In der Mitte: Stammzelle.

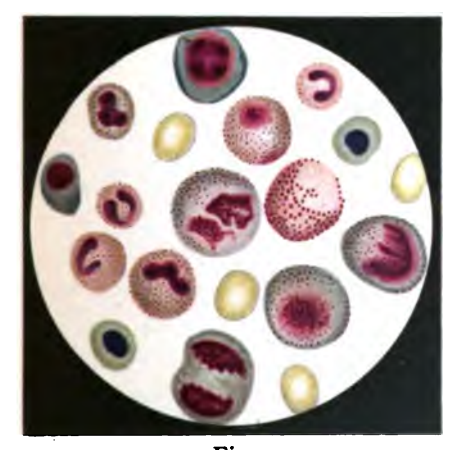






Fig. 5.

Leukocytotisches menschliches Mark.
Kernteilungen. Übergangsformen.
(Färbung: Ziemann — Romanowski.)

Fig. 6.

Blutplättchen.
Oben chromatinhaltige Formen. Unten Erythrocyten-Abschnürung (nach Arnold).

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.

Im Kindesalter, speziell im ersten Lebensjahre ist die Zahl der farblosen einkernigen Blutkörperchen im ganzen vermehrt, und die jungen Formen im Verhältnis zu den älteren reifen polynukleären Formen vermehrt, so dafs erstere etwa 50—66%, die letzteren 28—40% betragen (Gundobin, Rieder).

Die Herkunft der Leukocyten.

1. **Die Lymphocyten** stammen in erster Linie aus dem gesamten lymphatischen Apparate des Körpers. Sie entstehen also nicht, wie man früher annahm, lediglich in den Lymphdrüsen, sondern ebenfalls in all den verschiedenen follikulären Apparaten der Organe, die sich besonders im Verdauungskanal so zahlreich finden, angefangen von den Tonsillen bis zu den solitären und Peyer'schen Drüsen des Darmes. In gleicher Weise funktionieren auch die Follikel der Milz. Die Lymphocyten entstehen in den Keimzentren des lymphoiden Gewebes durch Mitose grofser Zellen (Flemming, Benda u. a.) und gelangen zum Teil durch Ausschwemmung, also passiv in den, die Lymphdrüsen durchspülenden Strom der Lymphe und werden schliefslich durch den Ductus thoracicus in das Venenblut entleert.

In der Ductuslymphe des Hundes fanden Winternitz, sowie Biedl und Decastello 2000—7000 Lymphocyten im cmm, und die letzteren Autoren berechnen aus der Tagesmenge der Lymphe von 200 ccm und einem Durchschnittsgehalt von 5000 Lymphocyten eine tägliche Gesamtzufuhr von 1000 Millionen Lymphocyten beim Hunde. Diese Zufuhr ist im Verhältnis zu der geringen Zahl der Lymphocyten, die man bei einem mittelstarken Hunde etwa auf 1500—2000 Millionen im Gesamtblute berechnen kann, auffällig hoch, und es entsteht die Frage, ob alle diese Lymphocyten einfach als solche zu Grunde gehen, oder ob sie eine weitere Entwickelung und weitere Schicksale durchmachen.

In dieser Frage stehen sich zwei Ansichten anscheinend schroff gegenüber, erstens die ältere, besonders von Uskoff vertretene, aber bereits früher, namentlich auch von Erb ausgesprochene Annahme, wonach sich aus den kleinen mononukleären Lymphocyten die grofsen polynukleären, granulierten Formen entwickeln sollen, zweitens die Ansicht von Ehrlich, dahingehend, dafs der Lymphocyt eine völlig abgeschlossene Zellspezies darstellt, welche niemals in die granulierte Form übergeht, und ferner, worauf Ehrlich ebenfalls ein besonderes Gewicht legt, keine aktive Beweglichkeit gegenüber den polynukleären Zellen zeigt.

Ehrlich bezeichnet in seiner letzten Veröffentlichung gerade diese

Differenzierung der beiden Leukocytentypen als das wichtigste Facit seiner jahrelangen farbenanalytischen Studien.

Bei objektiver Prüfung dieser Ansichten ergeben sich grofse Schwierigkeiten schon bei der ersten Vorfrage, welche Zellform es denn eigentlich ist, die den einheitlichen, streng abgeschlossenen Typus nach Ehrlich bildet. Wir finden nämlich erstens im Knochenmarke viele Zellen von verschiedener Gröfse mit homogenem, basophilem Protoplasma und einfachem runden Kerne, die, wie Arnold zuerst nachwies, ganz unzweifelhaft keine aus dem Lymphapparate eingeschwemmten Lymphocyten, sondern sicher myelogenen Ursprungs sind, da man kontinuierliche Übergänge der grofsen basophilen Formen in diese kleinen stets verfolgen kann. Wir haben ferner im Blute die sogenannten Übergangszellen, welche ebenfalls in Bezug auf Protoplasma und Kern die Merkmale der Lymphocyten zeigen. Dafs diese letzteren Zellen in neutrophile Leukocyten übergehen können, wird als sicher angenommen und auch von Ehrlich selbst zugegeben; sie werden aber trotz ihrer Ähnlichkeit mit grofsen Lymphocyten von Ehrlich nicht als solche anerkannt, sondern als Abkömmlinge des Knochenmarkes betrachet, die in unreifem Zustande ins Blut gelangen. Von verschiedenen Seiten ist auf das Unwahrscheinliche dieser Hypothese hingewiesen worden, da die polynukleären neutrophilen Zellen gerade nach Ehrlich im Marke nicht aus Zellen mit homogenen, sondern aus granulierten Vorstufen (s. u.) hervorgehen und es kaum zu verstehen ist, wie in gesunden Verhältnissen eine so unfertige Vorstufe in die Zirkulation gelangen soll, während die unmittelbare Vorstufe, die mononukleäre gekörnte Zelle nicht ins Blut gelangt.

Selbst die Autoren, welche im übrigen die strenge Scheidung der Lymphocyten von den granulierten Zellen mit Ehrlich aufrecht erhalten, erkennen die Schwierigkeit an, welche der konsequenten Durchführung dieser Idee im Wege stehen, denn hiernach genügt zur Definition eines Lymphocyten nicht blofs das oben beschriebene morphologische Verhalten, auch giebt es kein spezifisches Färbeverfahren zur Erkennung eines Lymphocyten, sondern nur diejenige mononukleäre Zelle mit basophilem Protoplasma ist ein Lymphocyt, die sich niemals in eine andere Zellform umwandelt.

Darum schlagen L. Michaelis und A. Wolf vor, die mononukleären, basophilen Leukocyten als „Lymphoidzellen“ zu bezeichnen, deren Ursprung sie von den Mesenchymzellen des Embryo ableiten und als „Lymphocyten“ solche Lymphoidzellen zu benennen, welche sich niemals in die granulierte Form umwandeln.

In der Theorie sind derartige Vorschläge ganz plausibel, in der Praxis erweist sich ihre Undurchführbarkeit bei dem ersten Blicke in das mikroskopische Bild des Knochenmarkes, denn hier giebt es eine solche Fälle von „Lymphoidzellen“ ver-

schiedener Gröfse, dafs es ganz unmöglich ist, anzugeben, welche von diesen Zellen in ihrer Entwickelung abgeschlossen, also als Lymphocyt im Sinne Ehrlichs anzusprechen ist. Es scheint mir überhaupt unmöglich, mit unsern bisherigen Untersuchungsmethoden eine Trennung verschiedener morphologisch ähnlicher Zellformen nach einem rein vitalen Kriterium vorzunehmen. Denn wer vermag es nach dem mikroskopischen Bilde des fixierten Präparates zu sagen, ob diese oder jene Zelle sich nicht weiter entwickeln kann. Derartige theoretische Definitionen bergen die Gefahr in sich, dafs das Thema probandum, also hier die Frage, ob wirklich die Lymphocyten sich niemals weiter entwickeln, schon vorweg als bewiesen angenommen wird.

Aufser dieser Schwierigkeit, den Typus „Lymphocyt" im Sinne Ehrlichs präzise zu definieren und zu diagnostizieren ist zweitens die Thatsache zu berücksichtigen, dafs im Knochenmarke viele mononukleäre basophile Zellen grofser und kleiner Form, mit grofsen und kleinen Kernen vorkommen, die mannigfaltige Übergangsformen zeigen, und unzweifelhaft hier gebildet sind. Diese Markzellen haben alle Merkmale echter Lymphocyten, wie besonders Arnold (1) schon früher betont hat. Hiermit ist natürlich noch nicht die Frage beantwortet, ob diese sogenannten Lymphocyten des Markes auch in die Blutbahn gelangen, oder ob nicht die zirkulierenden Lymphocyten trotzdem, wie Ehrlich annimmt, lediglich aus den lymphatischen Apparaten stammen.

Zur Entscheidung dieser Frage haben Biedl und Decastello bei Hunden die Einfuhr der Lymphocyten in das Blut durch Anlegung einer Lymphfistel am Ductus thoracicus, zum Teil auch die Einfuhr aus der Milz durch gleichzeitige Exstirpation derselben unterbrochen und hierdurch thatsächlich ein erhebliches Absinken der Lymphocytenzahl im Blute bewirkt. Indes ging diese Veränderung stets sehr schnell vorüber und war meist von einer Vermehrung der Lymphocyten gefolgt, trotzdem die Lymphe stetig abflofs und eine Stauung mit Übertritt von Lymphocyten direkt ins Blut auszuschliefsen war.

Diese Versuche sprechen also sehr für die Annahme, dafs auch aus dem Knochenmarke den Lymphocyten gleichende Zellen in das Blut eingeführt werden, falls man nicht annehmen will, dafs all diese Lymphocyten aus den Drüsen aktiv ins Blut gewandert seien (s. u.). Nebenbei sei bemerkt, dafs Biedl und Decastello am Hundeblute deutlichen Übergang von Lymphocyten in gekörnte Zellen beobachteten.

Eine aktive Lokomotion der Lymphocyten wurde bis vor kurzem vollständig in Abrede gestellt, und nach Ehrlich bildet dieses Fehlen aktiver Beweglichkeit ein weiteres Unterscheidungsmerkmal gegenüber den polynukleären Formen.

Thatsächlich ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, dafs in physio-

logischen Verhältnissen ein grofser Bruchteil dieser Zellen durch den Lymphstrom mechanisch aus den Drüsen ausgeführt wird, anders dürfte es sich dagegen bei pathologischen Reizungszuständen der drüsigen Apparate verhalten.

Benda nimmt an, dafs die Lymphocyten durch aktive Bewegungen aus den Keimlagern der Drüsen in den Lymphstrom gelangen, und führt Ranvier an, der gleicher Ansicht sei.

Schuhmacher zählte in den zu- und abführenden Blutgefäfsen der Mesenterialdrüsen die Lymphocyten und schlofs hieraus sowie aus seinen histologischen Untersuchungen, dafs Lymphocyten aus den Drüsen direkt in das Blut wandern. Auch Beobachtungen von Lymphocyten in Eiterheerden, in entzündlichen Exsudaten (A. Wolf) sprechen für eine aktive Beweglichkeit dieser Zellen, und schliefslich ist dieselbe von Jolly in direkter Beobachtung als thatsächlich vorhanden nachgewiesen.

Wir können somit für Lymphocyten die streng in sich abgeschlossene Stellung, wie sie Ehrlich für das morphologische und biologische Verhalten dieser Zellen annimmt, nicht mit den objektiven Thatsachen in Einklang bringen und uns noch weniger den weitgehenden Konsequenzen dieser Lehre auf dem pathologischen Gebiete anschliefsen, wie sie z. B. in der neuesten Arbeit von Pinkus über Pseudoleukämie entwickelt sind.

2. Die polynukleären neutrophilen Zellen stammen zum gröfsten Teile, nach Ehrlich ganz allgemein aus dem Knochenmarke. Hier finden sich jederzeit grofse Mengen von mononukleären Zellen mit neutrophiler Körnung, deren Kern rund, eingebuchtet oder gelappt, stets aber viel chromatinärmer ist, als bei den polynukleären, während die Granulationen meist feiner und noch dichter erscheinen, als bei letzteren (Fig. 3).

Diese einkernigen neutrophilen Vorstufen werden jetzt allgemein nach Ehrlich „Myelocyten" genannt. Nach Pappenheim und Hirschfeld entstehen diese Zellen ihrerseits aus granulationsfreien Markzellen, und wir kommen bei der Stammesgeschichte dieses wichtigsten Leukocytentypus wieder auf dieselbe grofse einkernige Mutterzelle zurück, die wir auch bei den Erythroblasten als Stammzelle ansprechen mufsten.

Diese grofse Zellform (Fig. 4 in der Mitte) präsentiert sich meist mit einem schwach basophilen Protoplasma, das selbst im lebensfrisch gewonnenen Präparate äufserst fragil erscheint, daher trotz seiner Homogenität oft zerklüftet aussieht, keine so scharfen Ränder besitzt, wie andere Zellen. Der Kern ist äufserst blafs, chromatinarm und nimmt

bei Ziemann'scher Färbung einen fleckenweisen diffusen Chromatinfarbenton an. Diese Zellen sind unter verschiedensten Namen als „grofse Lymphocyten" (Ehrlich u. Fränkel), als „Markzellen" (Troje), „unreife Zellen" (E. Grawitz) und „Myeloblasten" (Naegeli) bezeichnet worden.

Wie Pappenheim mit Recht hervorhebt, sind die schier unentwirrbaren Differenzen in der Benamsung der Leukocytenformen dadurch hervorgerufen, dafs die einzelnen Autoren in ganz verschiedenem Sinne von „Markzellen", „Myelocyten", „myelogenen Zellen" einerseits und von „Lymphocyten" verschiedener Gröfse andererseits gesprochen haben, indem die Einen diese Bezeichnungen als histogenetische gebrauchten, also mit dem Namen auf den Ursprung der Zellen hinweisen wollten, während andere diese Begriffe rein deskriptiv anwandten und als „Markzellen" die granulierten und unter „Lymphocyten" die mit homogenem Protoplasma versehenen einkernigen Formen zusammenfafsten. Es haben also verschiedene Autoren vielfach unter demselben Namen vollständig differente Dinge beschrieben, und daher ist eine wirklich beklagenswerte Begriffsverwirrung entstanden.

In dankenswerter Weise hat Pappenheim versucht, durch eine einheitliche Nomenklatur Klarheit in diese Dinge zu bringen und ich würde mich gern dazu verstehen, diese oder eine andere Nomenklatur zu acceptieren, wenn Aussicht dazu vorhanden wäre, dafs diese auch von andern Autoren, besonders auch international acceptiert würde. Leider ist dazu einstweilen wenig Aussicht vorhanden, wie Pappenheim neuerdings (2) selbst sich resigniert, im Gegenteil werden noch immer neue Begriffe proklamiert (cf. Michaelis und Wolf s. o.), so dafs ich es einstweilen, um keine babylonische Verwirrung anzurichten und dauernd die Synonyma der verschiedenen Autoren anführen zu müssen, für geraten halte, erstens die Bezeichnungen mit feststehender Bedeutung wie „Myelocyt" und „Mastzellen" beizubehalten, im übrigen deskriptiv die Zellen kurz zu charakterisieren. Die beigefügten, von erfahrener Künstlerhand mit grofser Sorgfalt nach der Natur gemalten Abbildungen der verschiedenen Zellformen werden am ehesten zur Verständigung beitragen.

Neben der grofsen, sehr blafs gefärbten, basophilen Stammzelle finden sich im normalen Knochenmarke sehr zahlreiche ähnlich grofse Zellen mit homogenem Leibe, die sich wesentlich nur dadurch voneinander unterscheiden, dafs das Protoplasma bei der einen schwach basophil, bei der andern im neutralen Farbton und bei einer dritten Form nahezu ganz ungefärbt erscheint, während ich eine eosino-

phile Färbung dieses homogenen, nicht granulierten Protoplasma nie gesehen habe.

Viele dieser Färbungen sind so unbestimmt, ferner ist die Einwirkung der Farbstoffe je nach ihrer Färbekraft so verschieden, dafs man sehr leicht dieselbe Zelle bei der einen Färbung für basophil, bei der andern für neutrophil erklären kann.

Ich halte es daher nicht für geboten, unter den grofsen Formen der homogenen mononukleären farblosen Zellen des Markes prinzipielle Scheidungen mit neuen Namen vorzunehmen, da erstens allzuviel Übergangsformen vorkommen und zweitens auch die Erfahrung an den Erythroblasten lehrt, dafs eine etwaige Basophilie keine neue Zellart bedingt.

Im Gegenteil läfst sich z. B. bei Anwendung der Ziemann'schen Farbmischung und Differenzierung in Essigsäurelösung sehr deutlich erkennen, wie in den grofsen basophilen Zellen zuerst spärlicher, dann immer dichter die feinen neutrophilen Granula auftreten, und zwar fand ich dies im lebensfrisch fixierten Marke bei Leukocytosen (resecierten Rippen bei Empyem) und bei leukämischen Blutzellen am schönsten ausgesprochen, wie Fig. 5 zeigt. Es findet also hier eine direkte Umwandlung der grofsen basophilen in Myelocyten statt.

Das Gewöhnliche scheint allerdings zu sein, dafs in den Zellen mit homogenem Leibe, der eine diffuse Färbung im Tone der neutrophilen Granula annimmt, häufig gruppenweise (Fig. 4) die ersten feinen Granula entstehen, welche meist neutrophil, selten basophil, niemals eosinophil sind, und man kann daher diese Zellen wohl sicher als Übergangsformen von der Stammzelle zu den Myelocyten ansehen.

Auch Rubinstein sieht die grofsen lymphoiden Zellen, die auch seiner Ansicht nach nichts mit Lymphocyten zu thun haben, für Stammzellen der neutrophilen, ebenso auch der eosinophilen Zellen an. Seiner Ansicht indes, dafs diese grofsen Formen sich aus den kleinen entwickeln, kann nicht beigepflichtet werden.

Unzweifelhaft haben wir im Knochenmarke die Hauptbildungsstätte der im gesunden Blute cirkulierenden polynukleären neutrophilen Zellen zu suchen. Die zweite Möglichkeit, dafs sie sich auch aus den sogenannten Übergangsformen (s. S. 98) entwickeln können, läfst eine doppelte Deutung zu, je nachdem man mit Ehrlich diese Zellen aus dem Knochenmarke ableitet, oder sie für Abkömmlinge des lymphatischen Systems erklärt.

Eine Beobachtung aus der Pathologie, welche mit gröfster Wahrscheinlichkeit für eine Bildung der neutrophilen Zellen aus dem lym-

phatischen System spricht, ist der bekannte Fall von allgemeiner Osteosklerose, den Nothnagel beschreibt. Hier war trotz totaler Sklerosierung des ganzen Skelettes die Zahl der Neutrophilen stets normal, so dafs Nothnagel den Schlufs zieht, dafs bei der totalen Funktionsunfähigkeit des Markes diese Zellen aus der Milz und den Lymphdrüsen stammen mufsten.

Über die Bedeutung der Milz für diese Zellbildungen finden sich bei Ehrlich sehr ausführliche Angaben, welche zum Teil auf Untersuchungen seines Schülers Kurloff basieren und als deren Facit Ehrlich feststellt, dafs eine Bildung von neutrophilen Zellen hier auszuschliefsen ist.

Schliefslich kommt aber noch die ebenso wichtige, wie schwierige Frage, ob nicht abgesehen von diesen eigentlichen blutbildenden Stätten im engeren Sinne auch noch andere Gewebe an der Bildung dieser Leukocyten beteiligt sein können, eine Frage, die wir weiter unten bei Besprechung der vermehrten Leukocytenbildung — der Leukocytose — noch einmal berühren werden.

3. **Die eosinophilen Zellen** sind in ihrer Abstammung noch nicht ganz sicher erforscht. Das Charakteristikum dieser Zellen liegt in der Granulation, die sich durch ihre Gröfse und Affinität zu sauren Farbstoffen von den andern Granulationen unterscheidet. Es mufs nun bei allen Forschungen über diese Zellen zunächst erwogen werden, ob diese beiden Merkmale der Zellen konstant sind, oder ob Abweichungen vorkommen, welche auf Übergänge von andern Zellarten hindeuten.

Im gesunden Blute des Menschen erscheinen thatsächlich die eosinophilen Zellen stets gleichartig, nur ist die Gröfse der Granula leichten Schwankungen unterworfen, anders dagegen verhält es sich im leukocytotischen und leukämischen Blute, wie später gezeigt werden wird.

Die Bildungsstätte dieser Zellen ist nach Ehrlich in der Norm das Knochenmark, und zwar finden wir hier zahlreiche einkernige eosinophile Zellen verschiedener Gröfse, die man als „eosinophile Myelocyten“ (Engel) bezeichnet hat. Diese Zellen können sich mitotisch vermehren, wie zuerst H. F. Müller, später Pappenheim, Hirschfeld u. a. gefunden haben, und es dürfte kaum ein Zweifel darüber sein, dafs diese mononukleären Eosinophilen des Markes ebenso die unmittelbare Vorstufe der cirkulierenden polynukleären bilden, wie wir dies bei den Neutrophilen des Markes sahen. Äufserst mannigfach sind die Kernfiguren, die man an diesen Zellen des Markes sieht, mit Übergängen von der jungen einkernigen in die ältere mehrkernige Form.

Von Marwedel ist dieser Übergang der eosinophilen Zellen des Markes in solche des cirkulierenden Blutes beim Kaninchen eingehend beschrieben worden.

Schwieriger ist die Frage zu entscheiden, wie diese mononukleären Formen entstehen. Nach den Beobachtungen von Pappenheim und Hirschfeld gehen die eosinophilen Granula aus den basophilen hervor, ähnlich wie sich das reife oxyphile Hämoglobin der Erythroblasten aus basophiler Vorstufe entwickelt. Diese basophilen Granulationen nun sind im menschlichen Marke meines Erachtens lediglich als vorgeschrittene Differenzierungen des ursprünglich homogenen Protoplasma aufzufassen, denn es sind, wie es auch in den beigefügten Abbildungen ausgedrückt ist, im gesunden, lebensfrisch fixierten Marke die basophilen Granula kaum jemals so distinkt hervortretend, wie die eosinophilen; sie heben sich vielmehr von dem intensiv basophil gefärbten Grunde nur undeutlich ab, und bei manchen Zellen ist es überhaupt schwierig zu sagen, ob sie granuliertes oder homogenes Protoplasma haben.

Diese Zellen mit dem sehr dichten, intensiv gefärbten homogenen Protoplasma und meist grofsem Kerne zeigen alle möglichen Übergänge zu der grofsen basophilen Stammzelle, und wir kommen also auch bei dieser Entwicklungsreihe auf diese gemeinsame Mutterzelle der Erythroblasten, der Neutrophilen und somit auch der Eosinophilen zurück.

Ein anderer Entwickelungsgang der eosinophilen Zellen wird von H. F. Müller und Rieder angenommen. Hiernach sollen die eosinophilen Granula sich aus den neutrophilen entwickeln, eine Ansicht, die von Ehrlich lebhaft bekämpft wird, die aber meines Erachtens doch wohl für die Mark-Eosinophilen und für pathologische Verhältnisse im Blute zu Recht besteht, da man hier thatsächlich nicht selten Zellen begegnet, deren Klassifizierung sehr schwierig ist. Es kommen nämlich Blutbilder vor, bei denen unter gewöhnlicher Fixation und Färbung Zellen mit so feiner Granulation, wie sie die neutrophilen sonst zeigen, deutliche Eosinophilie aufweisen, so dafs man die Granula der Gröfse nach unbedingt zu der ersten, der Färbung nach aber zu der zweiten Gruppe rechnen mufs, und derartige Zellen sind bei starker Leukocytose, Leukämie und im Marke nicht selten. Nicht so ganz eindeutig sind Änderungen der Granulafärbung, welche Grünwald bei Anwendung verschiedener Fixierungsmethoden beobachtete, die z. B. in lediglich an der Luft getrockneten oder in 1 % Formolalkohol gehärteten Präparaten Zwischenstufen zwischen eosinophilen, neutrophilen und basophilen Granulis erkennen liefsen, die für Übergänge der einen Form in die andere sprachen. Ob es aber zweckmäfsig ist, hiernach von

einer neuen Art der Granula von „hypeosinophilen“ Granulis (Grünwald) zu sprechen, ist mir zweifelhaft.

Auch Pappenheim und Bettmann wiesen auf diese Schwierigkeiten in der Differenzierung der eosinophilen Granula hin, da z. B. Präparate, mit Eosin und Indulin behandelt, nicht selten eine Indulinfärbung der groben Granula zeigen, so dafs man diese als „pseudoeosinophil“ bezeichnet hat.

Ganz andere Anschauungen werden wiederum z. B. von Neufser vertreten, welcher die Eosinophilen als Produkte einer Sympathikus-Reizung auffafst. Ferner hat Barker nach der Methode von Macallum in den eosinophilen Granulationen, ebenso im Chromatin der Kerne „verstecktes Eisen“ nachgewiesen, welches sich in den neutrophilen Granulis nicht fand.

Nach Sacharoff stellt die Entstehung der eosinophilen Granulation des Blutes einen Prozefs der Phagocytose dar, indem aus den Erythrocyten herausfallende Elemente von Kernsubstanz durch die Leukocyten aufgenommen werden. Die Granula bestehen nach Sacharoff aus Paranukleïn (runde Granulationen) oder degeneriertem Nukleïn (stäbchenförmige Granulation).

Auch St. Klein bringt die eosinophilen Zellen in nahe Beziehungen zu den roten Blutkörperchen resp. zum Hämoglobin und ist der Ansicht, dafs diese Zellen allenthalben, d. h. im Knochenmarke sowohl wie in den Geweben dadurch entstehen, dafs gewöhnliche (neutrophile) Leukocyten Hb in sich aufnehmen und dadurch andere Granulationen bilden. Die Eosinophilie ist nach Klein eine physiologische Funktion der Leukocyten, dazu bestimmt, überschüssige Blutfarbstoffe in sich aufzunehmen und zu transportieren, eine Auffassung, die auch von Freiberg und Hermsen, wie Klein angiebt, ausgesprochen ist.

Bei der Pathologie der Eosinophilen werden wir hierauf zurückkommen.

Von Heidenhain, Stutz und Teichmüller ist ferner darauf hingewiesen worden, dafs in der Darmschleimhaut bei Tieren zahlreiche eosinophile Zellen besonders im Zustande der Verdauung und bei chemischer Reizung vorhanden sind, während sie beim Hungern abnehmen, Teichmüller beobachtete, dafs sie während des Hungerns vermehrt in der Milz auftreten.

Durch Leyden, A. Schmidt, Grouven, v. Noorden u. a. wissen wir, dafs auch in der Schleimhaut des Respirationstraktus normaliter vereinzelt, bei gewissen pathologischen Zuständen gesteigert diese Zellen vorkommen.

Wie man sieht, kommen wir bei einer objektiven Übersicht über die Bildungsstätten der Leukocyten hier, wie auch bei den neutrophilen Zellen auf die letzte und

schwierigste Frage, ob denn **wirklich** mit dem **Knochenmarke**, dem **lymphatischen Apparate** und der **Milz** die **Stätten erschöpft** sind, wo farblose **Blutzellen entstehen können**, oder ob nicht auch **andere Gewebe** des **Körpers durch Proliferation** ihrer **Gewebselemente Zellen** in das **Blut entsenden können**, die in ihrem Habitus den myelogenen und lymphogenen Zellen entsprechen.

Diese Frage und ebenso die nach der Spezificität und Funktion der Granula führt uns meiner Ansicht nach allzuweit in das Gebiet der allgemeinen Pathologie; wir können, wie ich schon im Eingang dieses Abschnittes bemerkte, aus der klinischen Hämatologie wohl sehr wichtige Beiträge zur Lösung dieser schwierigen Frage, nimmermehr aber ihre Lösung selbst bringen, und ich verzichte daher lieber darauf, über diese Fragen eine noch weiter gehende Darstellung zu bringen, die bei der außerordentlichen Vielseitigkeit dieser Materie doch nur unvollständig sein könnte, wenn anders nicht der Zweck dieses Buches völlig verloren gehen sollte.

Werfen wir einen Rückblick auf die farblosen Zellen des Knochenmarkes, so können wir durchweg zwei Typen unterscheiden, nämlich: 1. die mit homogenem Leibe, 2. die granulierten. Die erste Gruppe zeigt nur mononukleäre Elemente, und die grofsen Formen dieser Gruppe müssen als die jugendlicheren, unreiferen, phylogenetisch tiefer stehenden gegenüber den granulierten angesehen werden. Je chromatinärmer und strukturloser dabei der Kern ist, um so unreifer ist die Zelle.

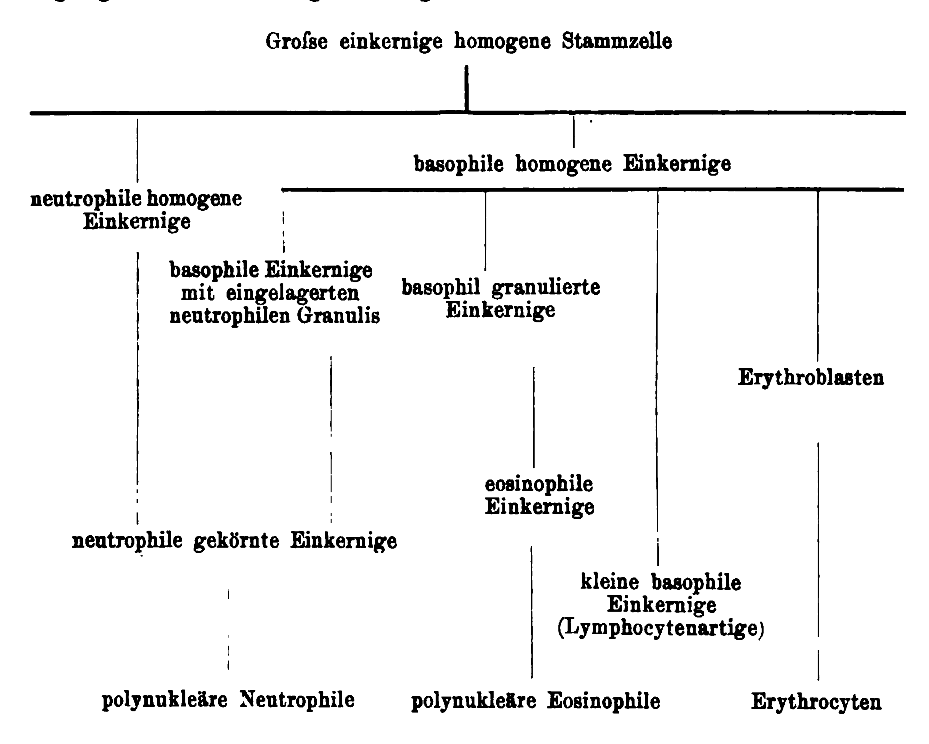
Diese grofse Zellgruppe wegen ihrer Einkernigkeit und Homogenität als „lymphoide“ oder gar „lymphatische“ Gruppe der zweiten als „myeloider“ Gruppe gegenüberzustellen, liegt meines Erachtens nicht der geringste Grund vor, vielmehr sind gerade durch diese Trennung die gröfsten Verwirrungen in der Litteratur entstanden, wie wir besonders bei Besprechung der Leukämie sehen werden.

Thatsächlich läfst sich diese Scheidung der beiden Typen in praxi gar nicht durchführen, denn in dem normalen (und auch im leukocytotischen) Mark überwiegen bei weitem der Zahl nach die Übergangsformen, welche ihr ursprüngliches homogenes Protoplasma noch deutlich erkennen lassen, aber teils gruppenweise, teils verstreut die ersten Granulationen erkennen lassen, also im Begriffe stehen von der Vorstufe zur granulierten Form heranzureifen.

Ich möchte daher glauben, dafs die so übermäfsig komplizierte Lehre von den Markzellen sich in sehr viel einfacherem Gewande darstellt, wenn man sie des überreichlichen und verwirrenden Zierrates einer Nomenklatur entkleidet, die zum Teil von unrichtigen Prämissen ausgeht, zum Teil auf den durchaus nicht gleichartigen Verhältnissen des tierischen und embryonalen Markes basiert und daher Begriffe geschaffen hat, die das Verständnis eher erschweren, als fördern.

Cytogenetischer Stammbaum der Knochenmarkszellen.

Der leichteren Übersicht wegen lasse ich den Stammbaum aller dieser Zellen folgen, wie er sich auf Grund fremder und eigener Studien darstellt, in der Annahme, dafs derselbe einiges zur Verständigung über diese Frage beitragen dürfte.



Chemische und physiologische Eigenschaften der Leukocyten.

Die chemische Zusammensetzung der Leukocyten ist besonders von Kossel und seinen Schülern studiert worden. Als Hauptbestandteil des Lymphocytenkerns fand Lilienfeld das Nukleohiston, eine durch Magnesiumsulfat nicht aussalzbare, zu den Nukleoalbuminen gehörige Substanz, welche sich aus dem zentrifugierten und filtrierten Wasserextrakt der Lymphocyten direkt mittels verdünnter Essigsäure fällen läfst.

Das Nukleohiston zerfällt in zwei Substanzen, von welchen die eine albumosenartig ist und von Kossel als Histon bezeichnet wird, während die andere ein Paranukleïn darstellt und als Leukonukleïn von Lilienfeld benannt worden ist. Das letztere hat stark sauren Charakter, während das Histon eine Base ist.

Diese Substanzen sind von Lilienfeld und Posner in Bezug auf ihre Farbstoffaffinitäten untersucht worden, und es hat sich dabei das, für farbanalytische Studien im allgemeinen sehr interessante Ergebnis herausgestellt, dafs das Nukleïn den basischen Farbstoff anzieht, sich also wie eine Säure verhält, während das Eiweifs die sauren Körper anzieht und sich demnach wie eine Base verhält. Wir haben hiermit also einen Aufschlufs über den Grund der differenziellen Färbung von Kernsubstanz und Protoplasma, wobei zu bemerken ist, dafs schon vorher von Ad. Schmidt auf Grund makroskopischer Färbungen verschiedene Farbstoffaffinitäten für Sputa gezeigt wurden, welche sich je nach ihrem Gehalte an Eiweifs, Mucin und Eiter verschieden färben.

Es sei hierbei kurz auf den von Horbaczewski gefundenen Zusammenhang zwischen Leukocyten und Harnsäureausscheidung hingewiesen. Nach Horbaczewski bilden die Harnsäure und Xanthinbasen die Endprodukte nicht des allgemeinen Nahrungseiweifs-Stoffwechsels, sondern des Gewebseiweifs-Stoffwechsels und stammen aus dem Zerfall der Leukocyten im Organismus her, so dafs sich nach Horbaczewski ein vollständiger Parallelismus zwischen der Leukocytenzahl und der Menge der Harnsäure und Xanthinbasen nachweisen läfst. Diese Auffassung gewinnt noch ein gröfseres Interesse durch die Beobachtung Weintrauds, dafs durch sehr nukleïnreiche Nahrung, wie sie Kalbsthymus darbietet, eine beträchtliche Steigerung der Harnsäurebildung und Ausscheidung beim Menschen stattfindet. Man wird also in erster Linie die zu Grunde gehende Kernsubstanz der Leukocyten als Bildungsmaterial für die genannten Substanzen ansehen dürfen.

Jodophile Substanzen treten in Leukocyten bei manchen Krankheiten auf, wie von Ehrlich zuerst nachgewiesen wurde. Die Reaktion ist sehr einfach am lufttrockenen, nicht fixierten Präparate durch Zusatz von Jod-Jodkalilösung (1 : 3 : 100) zu erhalten. Es erscheinen dabei meist in der Peripherie der Zellen kleine Schollen von mahagonibrauner Färbung, in seltenen Fällen kann das Protoplasma braun gefärbt sein, wie Kaminer beobachtet hat.

Diese Reaktion wurde von Ehrlich, Gabritschewski und Livierato als Glykogen-Reaktion angesehen.

Czerny, welcher diese Reaktion bei chronischen Anämien, Magendarmkatarrh etc. fand, erklärte die jodophile Substanz für eine Vorstufe des Amyloid, und Goldberger sowie Weifs wiederum für Pepton, entstanden durch Bakterienbildung in Eiterherden, da sie die Reaktion hauptsächlich bei aktiv entzündlichen, meist eitrigen Prozessen

fanden. Nach eigener Erfahrung kann ich bestätigen, dafs sich die Reaktion am sichersten und schönsten in Eiterzellen selbst demonstrieren läfst, gleichviel ob der Eiter durch Bakterien oder aseptisch durch Injektion eitererregender Chemikalien erzeugt ist.

Porcile beobachtete, dafs die Reaktion bei längerem Stagnieren des Eiters erlischt, sowohl innerhalb wie aufserhalb des Körpers. Hofbauer fand die Reaktion nur bei stärkerem Zellzerfall bei schweren Anämien und hält sie prognostisch für ein ungünstiges Zeichen; während Livierato und Kaminer sie vorzugsweise mit leukocytotischen Zuständen in Verbindung bringen. Auch Tarchetti fand sie stets bei akuter Leukocytose und hält sie im Sinne von Ehrlich für Glykogen.

Eine Blaufärbung der Guajaktinktur bewirken nach Brandenburg nicht nur die eigentlichen Eiterzellen, sondern ebenfalls die Leukocyten des Blutes und Knochenmarkes. Diese Reaktion beruht seiner Ansicht nach auf der Wirksamkeit von Nukleoproteïden der Leukocyten, welche aus Leber, Milz, Thymus und Lymphocyten gewonnen, nicht wirksam sind, so dafs sich hieraus eine Differenz zwischen den Leukocyten des Markes und den Lymphocyten ergiebt.

Von den physiologischen Eigenschaften interessieren hier besonders die Bewegungsphänomene an den weifsen Blutkörperchen, welche im Ausstrecken und Einziehen von Protoplasmafortsätzen, sogenannten amöboiden Bewegungen, bestehen, mittels deren dieselben aktive Beweglichkeit besitzen, die zuerst von Wharton Jones im Jahre 1846 beobachtet wurde. Durch diese Protoplasmabewegungen sind die Leukocyten ferner im stande, Fremdkörper, wie Farbstoffpartikelchen, Fett, Bakterien etc. in sich aufzunehmen, und die Thätigkeit der Bakterienvernichtung, welche die Zellen auf diese Weise durch Aufnahme und Unschädlichmachung von Bakterien ausüben, wird von Metschnikoff als „Phagocytose“ bezeichnet.

Ein weiteres wichtiges Phänomen der farblosen Blutzellen beruht ebenfalls auf diesen aktiven Bewegungserscheinungen, nämlich der Durchtritt der Zellen durch die Gefäfswände, welcher zuerst von Dutrochet (1824) und Waller (1846) beobachtet, ganz besonders eingehend später von Cohnhein studiert ist. Beim Betrachten des Kreislaufes in den Mesenterialgefäfsen eines Frosches sieht man unter dem Mikroskop bei Anwendung von Reizmitteln ein Anhaften der Leukocyten an der inneren Gefäfswand, worauf dieselben Protoplasmafortsätze durch die Gefäfswand hindurchsenden, darauf ihren ganzen Leib hindurchzwängen, bis sie aufserhalb der Gefäfswand angelangt sind und sich hier eventuell weiter durch amöboide Bewegungen fortschieben.

Diese aktive Lokomotion der Leukocyten kam nach früheren Anschauungen nur den mehrkernigen Leukocyten zu, neuerdings ist indes teils durch indirekte Schlüsse, teils durch direkte Beobachtung (Jolly) nachgewiesen, dafs auch die einkernigen Lymphocyten aktive Beweglichkeit besitzen.

Litteratur folgt am Schlusse des nächsten Kapitels.

X. Kapitel.

Die Leukocytose.

Man versteht unter Leukocytose eine Vermehrung der im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden farblosen Zellformen, welche einen transitorischen Charakter hat und keine selbstständige Krankheitsform darstellt. Die Leukocytose ist vielmehr lediglich eine symptomatische Erscheinung, welche zum Teil auf physiologischen Prozessen beruhen, zum Zeil als Begleiterscheinung zahlreicher pathologischer Vorgänge auftreten kann. So häufig sich dieses Symptom im Blute zeigt und so zahlreiche Studien über dasselbe veröffentlicht sind, so wenig Sicherheit besteht noch bis heute in der Deutung dieses Phänomens im Blute, und es ist daher geboten, um Wiederholungen bei den einzelnen Kapiteln zu vermeiden, hier eine kurze zusammenfassende Übersicht über die wenigstens einigermafsen gesicherten Thatsachen auf diesem Gebiete zu geben.

Die Diagnose einer Leukocytose wird durch die absolute Vermehrung der Leukocyten bedingt und nicht etwa durch ihre Verhältniszahl gegenüber den roten Blutkörperchen. Man wird also von Leukocytose sprechen, wenn die Zahl der farblosen Zellen mehr als 10000 im ccm beträgt.

Diese Zahl bildet indes lediglich eine Begrenzung des Begriffes Leukocytose nach unten, viel schwieriger und auch wichtiger ist es, die Grenze nach oben zu ziehen, d. h. zu bestimmen, wo die blofse symptomatische Leukocytenvermehrung aufhört und die unheilbare selbstständige Krankheit, die Leukämie, anfängt. Es sei gleich hier bemerkt, dafs es eine derartige obere Grenze für die einfache Leukocytose der Zahl nach nicht giebt, dafs nicht etwa bei 100000 Leukocyten im cmm die Leukocytose aufhört und die Leukämie beginnt, sondern dafs diese Grenze lediglich durch morphologische Veränderungen der Leukocyten gezogen wird.

jektion von Zimmetsäure in die Venen. Löwy und Richter nach Injektion von Sperminum (Pöhl).

Es sind indes nicht nur chemische Stoffe, welche Leukocytose zu erregen vermögen, sondern auch andere Einwirkungen auf den Gesamtorganismus, wie z. B. Kälte- und Wärmeeinwirkung, wobei nach Rovighi, Winternitz, Becker u. a. (vgl. S. 63) Leukocytenvermehrung auftritt. Zuntz und Schumburg fanden nach starken Marschleistungen Leukocytose, ebenso Hannes beim Schweifsausbruch mit schnellem Verschwinden nach Aufhören des Schwitzaktes. Ferner sahen Goldscheider und Jacob das Gleiche auftreten nach gewaltsamen Eingriffen bei Tieren, z. B. brüsker Fesselung, Nackenschlägen etc.

Die Entstehung der Leukocytose.

Über die Herkunft der vermehrten Zellen bei der Leukocytose bestehen die gröfsten Meinungsdifferenzen unter den Autoren. Die ältere Anschauung von Virchow, dafs es sich hierbei um Reizungen der Lymphdrüsen handele, welche mit einem Zustande der Schwellung und vermehrtem Übertritt von Lymphocyten in die Cirkulation einhergehen, wird von Rieder als unhaltbar bezeichnet, indem er sich auf die unter Ehrlich's Leitung ausgeführten Blutkörperchenzählungen von Einhorn beruft, welcher gerade bei solchen Prozessen, die wie die Pneumonie nach Virchow mit starker Drüsenreizung einhergehen sollen, nur 5—7 % Lymphocyten im Blute fand.

In neuester Zeit ist, wie schon oben erwähnt, von Ehrlich eine aktive Beteiligung der Lymphdrüsen vollständig negiert worden, die Lymphocyten sind vielmehr in einen direkten Gegensatz zu den mehrkernigen Leukocyten nicht nur ihrer Entstehung nach, sondern vorzugsweise wegen ihrer Unfähigkeit, aktiv auf Reizungen hin in die Blutbahn auszuwandern, gebracht worden.

Demgegenüber hält Benda eine aktive Auswanderung von Lymphocyten aus den lymphatischen Apparaten für erwiesen, und A. Wolf hat neuerdings eine Reihe von Beobachtungen von Senator, Baumgarten, Pappenheim und eigener Erfahrung zusammengestellt, die dafür sprechen, dafs es thatsächlich eine aktive Lymphocytose giebt, die sich besonders in den entzündlichen Produkten bei Nephritis und Pleuritis durch Anwesenheit ausgesprochener Lymphocyten dokumentiert.

Auch die neueren Beobachtungen im Blute selbst sprechen dafür, dafs die alte Lehre Virchow's von der Leukocytose infolge von Lymphdrüsenreizung thatsächlich zu Recht besteht, und in besonders klarer Weise hat dies Naegeli für den Typhus abdominalis erwiesen, der beim Fehlen einer neutrophilen Leukocytose eine mit der

Schwellung der Darmfollikel und Mesenterialdrüsen progressiv sich steigernde Lymphocytose entwickelt.

Ferner macht Becker darauf aufmerksam, dafs relative Lymphocytosen bei den verschiedensten Krankheiten, die mit Drüsenschwellungen einhergehen, zu beobachten sind, so bei Masern, sekundärer Lues, bei vielen symptomatischen Drüsenschwellungen in Kindesalter etc. Angaben, die ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Berücksichtigt man hierzu, dafs an einer Lokomotion der Lymphocyten nach den neueren Untersuchungen (vgl. S. 100) nicht zu zweifeln ist, so haben wir in der Reizung des lymphatischen Apparates eine der mannigfaltigen Entstehungsarten der Leukocytose zu sehen.

Eine ganz andere Auffassung von der Leukocytose wurde früher durch Rieder vertreten, welcher annahm, dafs hierbei nur eine unbedeutende Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten eintrete, dafs aber eine abnorme Verteilung in den Gefäfsen zu Gunsten der Peripherie stattfinde, welche das Bild der Leukocytenvermehrung hervorrufe. Auch G. Schulz nimmt abnorme Verteilung in den Gefäfsprovinzen unter stärkerer Füllung der peripherischen Gefäfse mit Leukocyten als eigentliches Wesen der Leukocytose an.

Thatsächlich hat neuerdings Becker (S. 63) bei vergleichenden Blutzählungen im venösen und kapillaren Gebiete gefunden, dafs die nach Kälteeinwirkung auftretende Leukocytose nur auf einer Anhäufung der Leukocyten im kapillaren Gebiete durch Randschichtenbildung infolge der Kälteeinwirkung beruht.

Diese schnell vorübergehenden Leukocytosen sind also nur scheinbare, d. h. nicht auf wirklicher Leukocytenvermehrung beruhende, sie spielen in der Pathologie sicher nur eine geringe Rolle, und es dürfte heute wohl nicht mehr angängig sein, sie zur allgemeinen Erklärung des Leukocytosephänomens heranzuziehen.

Den gröfsten Einflufs auf die Lehre von der Leukocytose hat die Entdeckung der chemotaktischen Eigenschaften gewisser chemischer Stoffe auf die niedersten Organismen in Verbindung mit der Cohnheim'schen Lehre von der Emigration der Leukocyten gehabt.

Seit der Entdeckung Pfeffers, dafs verschiedene niedere pflanzliche Organismen, Schwärmsporen von Farnen etc. sich in flüssigen Medien nach Orten begeben und dort ansammeln, wo anlockende chemische Stoffe vorhanden sind (Chemotaxis), hat man nach dem Vorgange von Leber, Massart und Bordet, sowie Gabritschewski (1) chemotaktische Beeinflussung der Leukocyten angenommen. Bei subkutaner Einführung verschiedener differenter Lösungen, die in Glasröhrchen sich befanden, sowie auch von Hollundermarkstückchen fanden sich eingewanderte gröfsere Mengen von Leukocyten, und man schlofs hieraus,

dafs differente Stoffe, in die Blutbahn eingeführt, chemotaktisch eine anlockende Wirkung auf die weifsen Blutkörperchen ausüben, welche infolgedessen in vermehrter Anzahl aus den blutbildenden Organen in die Säftemasse eingeschwemmt würden.

Diese Anlockung bezeichnet man als „positiven“ Chemotropismus, und man nimmt ferner nach Analogie der botanischen Experimente an, dafs andere Stoffe einen abstofsenden Einflufs auf die Leukocyten ausüben, den man als „negativen“ Chemotropismus bezeichnet.

Die chemotaktische Theorie der Leukocytose ist bis in die äufsersten Konsequenzen von Ehrlich ausgebaut worden, welcher annimmt, dafs bei vielen Krankheiten, speziell infektiöser Art, chemotaktisch wirkende Substanzen im Blute kreisen, die in erster Linie eine anlockende Wirkung auf die im Knochenmark aufgespeicherten polynukleären neutrophilen Leukocyten ausüben, so dafs schon in kürzester Frist durch Einführung derartiger Reizstoffe eine Überschwemmung des Blutes mit Leukocyten eintritt. Da thatsächlich im gesunden Marke stets eine grofse Reserve an neutrophilen Zellen vorhanden ist, und da andererseits die überwiegende Mehrzahl der Leukocytosen die neutrophilen Zellen vermehrt erscheinen lassen, so mufs diese Annahme sehr plausibel erscheinen.

In neuester Zeit haben Werigo und Jegunow durch Leukocytenzählungen im Blute der Knochenvene thatsächlich eine Vermehrung der Leukocyten im Venenblute nach Einführung reizender Stoffe in die Blutbahn konstatiert, und zwar waren vorzugsweise die mehrkernigen, in geringerem Grade die einkernigen an der Vermehrung beteiligt.

Muir fand im leukocytischen Marke Vermehrung der einkernigen Neutrophilen durch Mitose und Verminderung der reifen Formen infolge erhöhter Ausfuhr derselben.

Es entsteht indes die Frage, ob diese einfache Erklärung thatsächlich für die Leukocytosen in der menschlichen Pathologie genügt.

Dafs sich zunächst im Gefäfssystem selbst nach Einführung reizender Stoffe komplizierte Veränderungen an den Leukocyten abspielen, hat zuerst Löwit nachgewiesen, welcher nach Einführung verschiedener Eiweifsstoffe zunächst eine Verarmung des Blutes durch den Zerfall von neutrophilen Zellen beobachtete, dem sich unmittelbar eine starke Vermehrung anschliefst, hervorgerufen durch eine bedeutende Neubildung vorwiegend einkerniger Formen in den blutbereitenden Organen. Löwit erklärt hiernach die Leukocytose nach Aderlässen durch den dabei bedingten Verlust an weifsen Blutkörperchen, die Verdauungsleukocytose durch Leukolyse infolge der resorbierten Peptone, und die entzündliche

Leukocytose durch die Leukolyse infolge der eingeführten Bakterien-Proteïne.

Nach dieser früheren Ansicht von Löwit ging mithin der eigentlichen Leukocytose ein Stadium der Verarmung des Blutes an Leukocyten — „Leukopenie“ — voraus, doch blieb der eigentliche Grund dieser Erscheinung unklar.

Verständlicher wurden diese Verhältnisse erst durch Untersuchungen von Werigo, sowie von Goldscheider und Jacob, welche ebenfalls nach Injektion differenter Stoffe in die Blutbahn zunächst ein Stadium der Leukopenie konstatierten.

Werigo fand, dafs die Leukocyten nach Injektion reizender Stoffe zunächst in den inneren Organen, Leber, Lunge, Milz angehäuft werden, wo eine Vernichtung der fremdartigen Stoffe stattfindet.

Goldscheider und Jacob konstatierten bei ihren Versuchen eine Modifikation dieser Anschauung derart, dafs die Leukocyten infolge intravenöser Injektion differenter Stoffe nicht zerstört, sondern in den Capillaren centraler Organe (Lunge) festgehalten werden, und dafs durch die in die Lymphbahn hierbei übertretenden Stoffe besonders aus dem Knochenmark vorrätige Leukocyten in die Blutbahn gelockt würden. Zu ähnlichen Befunden gelangte Ewing, welcher ebenfalls nach Injektion bakterieller Produkte zuerst Hypoleukocytose und dabei Anhäufung in Lunge und Leber fand.

Römer's Ansicht war, dafs bei entzündlichen exsudativen Prozessen sowohl Bakterien als auch Zellen des Organismus derartig geschädigt werden, dafs sie absterben und zerfallen. Hierbei gehen als wirksame Stoffe die Proteïne in die Lymphe und das Blut über und üben einen formativen Reiz auf die Leukocyten, welche proliferieren und sich im venösen Blute vermehren. Diese Theorie der Proliferation der Leukocytose in der Blutbahn ist indes durch spätere Untersuchung nicht gestützt worden. von Limbeck beobachtete entzündliche Leukocytose nur bei Exsudationen in die Gewebe, und zwar um so stärker, je zellenreicher das Exsudat war. Bemerkenswert ist ferner, dafs nach von Limbeck die Leukocytose der Exsudatbildung vorangeht. Auch dieser Autor nimmt chemotaktische Einflüsse der Stoffwechselprodukte der Bakterien an.

Allen diesen Theorien, welche die Leukocytosen durchweg auf chemotaktische Einflüsse zurückführen und lediglich die im Knochenmarke präformierten Leukocyten in die Cirkulation vermehrt eingeschwemmt annehmen, steht, abgesehen von den Verhältnissen bei den Lymphocytosen, eine andere Anschauung gegenüber, oder richtiger, zur Seite, welche man im Gegensatze zur „chemotaktischen“ Theorie die „lokalistische“ nennen könnte.

Nach dieser Ansicht geschieht die Bildung der Leukocyten bei irritativen Prozessen nicht lediglich im Knochenmarke, sondern die verschiedensten Gewebe können durch Proliferation ihres Stützgewebes Leukocyten bilden, resp. können die hier eingewanderten Zellen durch Proliferation neue Zellen bilden.

Ein bekanntes Beispiel der lokalen Leukocytenbildung ist die von Hoffmeister und Pohl entdeckte Proliferation von farblosen Rundzellen im Gewebe des verdauenden Darmes, und wie schon erwähnt, wurde von Heidenhain, Stutz und Teichmüller nachgewiesen, dafs auch eosinophile Zellen in der verdauenden Darmschleimhaut vermehrt gebildet werden.

Es ist ferner eine lokale Entstehung eosinophiler Zellen von A. Schmidt und Leyden in der Schleimhaut des Respirationstraktus angenommen worden, und Bettmann führt zu Gunsten der lokalen Entstehung dieser Zellen an, dafs 1. nach klinischen Erfahrungen die lokale Eosinophilie im Sekret des Respirationstraktus der Bluteosinophilie vorangeht, 2. dafs die Eosinophilie des Asthmasputums so massenhaft derartige Zellen aufweist, dafs ihr Auftreten lediglich durch Emigration aus dem Blute kaum denkbar erscheint und 3. dafs nach seinen, sowie Mandybur's Untersuchungen sich im Sputum zahlreiche mononukleäre Vorstufen der Eosinophilen finden, während sie im Blute vollständig fehlten. Diese letzteren Befunde sprechen auch meiner Ansicht nach durchaus für die lokale Entstehung.

Ferner sind aber hier all die neueren Arbeiten auf dem Gebiete der allgemeinen Pathologie anzuführen, die sich mit der Lehre von den aktiven Entzündungen der Gewebe beschäftigen,*) und die, im einzelnen von ganz verschiedenen Theorien ausgehend, doch in dem Punkte übereinstimmen, dafs die alte exklusive Theorie der Entstehung entzündlicher Produkte ausschliefslich durch emigrierte Leukocyten, wie dies Cohnheim lehrte, nicht mehr haltbar ist, dafs vielmehr die Gewebs- und Wanderzellen aktiv an der Produktion der farblosen Zellen beteiligt sind. Hiernach ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, dafs Leukocyten aus den Entzündungs- und Eiterherden in die Blutbahn gelangen und Leukocytose bewirken können, und wir stehen hier wieder vor derselben Schranke, der wir uns auch bei der Lehre von der Physiologie der Leukocyten gegenüber befanden, dafs die Genese dieser Zellen nicht ausschliefslich durch Untersuchungen des Blutes, des lymphatischen Appa-

*) Vgl. die Lehrbücher von Stricker (Wien) und Paul Grawitz (Greifswald) mit den weitschichtigen sich an diese anschliefsenden Diskussionen.

rates und des Knochenmarkes zu erklären ist, dafs wir hiermit vielmehr in eins der schwierigsten Gebiete der allgemeinen Pathologie gelangen, von dessen weiterer Bearbeitung die Leukocytenlehre ganz sicher noch die wichtigsten Bereicherungen zu erwarten hat.

Auf den histologischen Anschauungen der Stricker'schen Schule basierend, vertritt Weifs die Ansicht, dafs die Leukocyten bei den verschiedensten Entzündungszuständen in den Geweben gebildet werden und von hier aus in das Blut übertreten, und er ist daher der Meinung, dafs die leukocytotischen Zustände bei einzelnen Krankheiten niemals schematisch gleich sind, sondern sich nach der speziell vorliegenden Gewebsveränderung richten. Das Blut bildet demnach zufolge dieser Auffassung „eine direkte Vertretung sämtlicher Organe“.

Natürlich ist die Entstehung einer solchen Leukocytose aus Entzündungsprodukten der Gewebe positiv sehr schwer zu beweisen, und es ist bei weitem einfacher, generaliter jede Leukocytose auf Chemotaxis und Ausschwemmung aus dem Knochenmarke zu beziehen, und so lehnt z. B. Ehrlich jede Entstehung der eosinophilen Zellen in den Geweben aufserhalb des Knochenmarkes a limine ab, weil ihre Einwanderung aus dem Knochenmarke durch chemotaktische Einflüsse nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Thatsächlich läfst sich mit den Begriffen der „positiven“ und „negativen“ Chemotaxis jedes Auftreten der Leukocyten in den verschiedensten Organen erklären, es ist nur die Frage, ob uns diese bequeme Theorie nicht zur Einseitigkeit in der Erklärung des so äufserst vielseitigen Phänomens der Leukocytose führt.

Das Knochenmark bei Leukocytose.

Die vergleichende Untersuchung des Knochenmarkes bei leukocytotischen Zuständen dürfte zunächst der am meisten aussichtsvolle Weg sein, um Klarheit in diese schwierigen Fragen zu bringen, und es liegen in der letzten Zeit eine ganze Reihe von Untersuchungen an Tieren vor, welche die Veränderungen des Markes nach Injektion reizender Stoffe behandeln.

Diese Tierexperimente sprechen zum gröfsten Teile dafür, dafs thatsächlich das Knochenmark auf Injektion mit reizenden Stoffen mit einer vermehrten Ausfuhr polynukleären, neutrophilen, aber auch einkernigen Zellen reagiert (cf. Pappenheim, Werigo und Jegunow, Schur und Loewy u. a.).

Ja sogar Erythroblasten können durch den Reiz zur Ausschwemmung gelangen, wie Dominici fand. Wenn indes Rubinstein die Leukocytose ausschliesslich für eine Funktion des Knochenmarkes erklärt, so kann dies höchstens für die Experimental-Leukocytose bei Tieren gelten; eine solche Verallgemeinerung auf die menschliche Pathologie aber ist unstatthaft.

Das Mark der Tiere erfährt, wie z. B. Josué und Roger ermittelten, infolge von Infektion oder Intoxikation schon nach ca. 48 Stunden eine Umwandlung, welche sich makroskopisch deutlich durch eine allgemeine Kongestion und Anfüllung aller Fächer mit Markmasse dokumentiert, so dafs eine breite Markfläche entsteht, in der die areoläre Struktur, wenn die Reizung einige Tage dauert, kaum noch zu erkennen ist.

Unter den zelligen Elementen fanden diese Autoren alle Formen der farblosen stark vermehrt, besonders aber die einkernigen Neutrophilen, in geringerem Grade die eosinophilen.

Ähnliche Resultate in Bezug auf die zelligen Elemente hatten Schur und Loewy, sowie Rubinstein, nur dafs diese Autoren neben der Vermehrung der neutrophilen eine Verminderung der eosinophilen Zellen des Markes fanden, während Biedl und Decastello in einigen Fällen auch eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachteten.

Wie verhält sich nun das menschliche Mark bei ausgesprochen leukocytotischen Zuständen?

Die Erfahrungen hierüber sind sehr viel spärlicher als die bei Tieren gewonnenen. Auf makroskopische Umwandlungen des Fettmarkes der Röhrenknochen in lymphoides Mark bei Infektionskrankheiten haben früher schon Grohé und Golgi, letzterer am Marke Pockenkranker, aufmerksam gemacht.

Roger und Josué fanden bei ihren Studien, dafs sich das Mark des Menschen bei Infektionen schon makroskopisch anders verhält, als bei Tieren, insofern hier eine Umwandlung des Fettmarkes bei Erwachsenen sehr viel weniger ausgesprochen ist, ja sogar bei manchen schweren Infektionen, wie Scharlach und Diphtheritis gar nicht alteriert erscheint. Auch Schur und Loewy fanden bei manchen Eiterungen das Mark völlig reaktionslos trotz lange bestehender Leukocytose, und diese Autoren schliefsen aus dem Nachweis von Teilungsvorgängen der Wanderzellen, sowie aus dem Befunde von einkernigen neutrophilen Zellen im Entzündungsherde, dafs die Leukocytose bei Eiterungen als Folge der Vermehrung der Wanderzellen im Eiterherde entstehen kann.

Ich selbst habe im Laufe der letzten Zeit zahlreiche Knochen lebensfrisch untersucht, die von Kranken mit schweren Eiterungen (meist Empyema pleurae) und starker Leukocytose stammten. In einer Reihe von Fällen zeigten sich dabei ebenso wie bei den Tierversuchen alle neutrophilen Formen auffällig prävalierend, die homogenen entschieden stark an Zahl zurücktretend, während die eosinophilen teils in gewöhnlicher Proportion, teils vermehrt erschienen, niemals aber auffällig vermindert waren.

Schlüsse auf die Herkunft der leukocytotischen Zellen des Blutes lassen sich hieraus einstweilen kaum ziehen, denn man mufs sich stets bewufst bleiben, dafs es doch nur ein äufserst winziges Teilchen des weitverbreiteten Markes ist, das in solchen Fällen zur Untersuchung kommt, und dafs ja keineswegs die Verhältnisse in allen andern Knochen die gleichen zu sein brauchen.

Es wird sich also empfehlen, nach dem Vorgange von Grohé bei Sektionen das Skelett in gröfserer Ausdehnung in solchen Fällen auf die Marksubstanz zu untersuchen, wo intra vitam die Leukocytose genau studiert war.

Als Resumé ergiebt sich bei objektiver Prüfung der bis jetzt sichergestellten Thatsachen, dafs die Entstehung des unter so aufserordentlich verschiedenartigen Bedingungen auftretenden Phänomens der Leukocytose nicht in einer einheitlichen Weise gedeutet werden kann. Aller Wahrscheinlichkeit nach können die Lymphdrüsen einerseits und das Knochenmark andererseits auf Reizungen mit vermehrter Zellausfuhr reagieren, es sprechen ferner manche Beobachtungen dafür, dafs in gewissen Fällen die Leukocytenvermehrung durch Proliferation mancher Gewebszellen zu stande kommen kann.

Formen der Leukocytose.

Drei Formen der Leukocytose können nach der prävalierenden Zellart unterschieden werden:

1. Die neutrophile Leukocytose ist die weitaus häufigste Form, sie ist sozusagen die Leukocytose *κατ' ἐξοχῆν*, dadurch charakterisiert, dafs die neutrophilen Zellen die gröfste Mehrzahl der vermehrten Leukocyten ausmachen. Daneben finden sich stets Lymphocyten und Übergangsformen, letztere häufig sogar relativ vermehrt, während die eosinophilen Zellen häufig vermindert sind.

Je stärker bei Erwachsenen die Leukocytose ist und ferner bei den verschiedensten entzündlichen Leukocytosen des Kindesalters treten

neben den polynukleären Neutrophilen vereinzelte Vorstufen im Blute auf, zu denen auch die vermehrten Übergangsformen zu rechnen sind, ferner grofse homogene mononukleäre des ungekörnten Marktypus und auch neutrophile einkernige, sämtlich Formen, die auf eine besonders starke Reizung des Markes einerseits, bei Kindern andererseits darauf schliefsen lassen, dafs hier aus dem relativ reichlichen und auch saftreicheren Marke besonders leicht eine Auschwemmung unreifer Vorstufen stattfindet.

H. Hirschfeld hat neuerdings (2) darauf hingewiesen, dafs die neutrophilen Granula bei manchen Leukocytosen sich bei Behandlung mit Methylenblau blau färben.

Die häufig, aber keineswegs regelmäfsig zu beobachtende Verminderung der eosinophilen Zellen bei der gewöhnlichen Leukocytose wird von Ehrlich darauf zurückgeführt, dafs die Wirkung der Infektionsstoffe, welche in Bezug auf die Neutrophilen eine positiv chemotaktische ist, sich in Bezug auf die eosinophilen negativ chemotaktisch verhält. Dagegen machen Biedl und Decastello meines Erachtens mit Recht auf das Gezwungene dieser Erklärung aufmerksam und führen die Verarmung des Blutes an Eosinophilen darauf zurück, dafs diese Zellen sich vorzugsweise im ruhenden Marke entwickeln, während ihre Bildung bei Reizzuständen gegenüber der gesteigerten Proliferation der neutrophilen Formen zurücktritt. Diese Ansicht entspricht durchaus den Befunden am menschlichen Marke, denn, wollte man eine negative Chemotaxis in Bezug auf die Eosinophilen annehmen, so müfste man diese Zellen natürlich angehäuft im Mark z. B. der Empyemkranken antreffen, was aber thatsächlich nach meinen Beobachtungen nicht der Fall ist.

2. **Die Lymphocytose** besteht in einer relativen Vermehrung der normalen Lymphocytenformen im Blute. Diese Vermehrungen pflegen nicht besonders hochgradig zu sein, sie finden sich meist da, wo eine Reizung des lymphatischen Gewebes vorhanden ist, doch ist hierbei meist die Gesamtzahl der Leukocyten nicht über die Norm vermehrt.

Stärkere Lymphocytosen, bei denen die Gesamtzahl der Leukocyten wie bei anderen Leukocytosen auf 20—30—40000 vermehrt ist und die Lymphocyten einen hohen Prozentsatz derselben ausmachen, sind selten beobachtet worden, z. B. nach Tuberkulininjektion (E. Grawitz und Botkin), bei schwerer Rachitis (Rieder), bei Syphilis (Bieganski), bei Sarkoma multiplex cutis (Dieballa); eine Erklärung hierfür ist im Einzelfalle sehr schwierig.

3. **Die Eosinophilie** ist eine seltene Form der Leukocytose, charakterisiert durch eine auffällige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Man hat diese Form gefunden bei Bronchialasthma (Fr. Müller, Gollasch, Gabritschewski, v. Noorden, Ad. Schmidt, Leyden u. a.), bei Hautkrankheiten, Eczem und Pemphigus (Neufser, Gollasch u. a.) nach Tuberkulininjektion (E. Grawitz),

bei Ankylostomum-Anämie (Leichtenstern), bei Gonorrhoe, ferner bei manchen Anämien, kurz, bei äufserst verschiedenartigen Erkrankungen.

Die Bedeutung der Leukocytose.

Die Bedeutung der Leukocytose kann meines Erachtens keine einheitliche sein, denn eine Zellvermehrung, die so verschiedenen Ursprungs ist, so verschiedene Formen zeigt und unter so mannigfachen physiologischen und pathologischen Bedingungen auftritt, kann wohl unmöglich unter all diesen Umständen immer dieselbe Bedeutung haben.

Sehen wir von den „scheinbaren“ Leukocyten ab, welche lediglich auf einer peripherischen Anhäufung der Leukocyten infolge vasomotorischer Einflüsse beruhen und schnell vorübergehen, so ist bei der Verdauungsleukocytose mit der Möglichkeit zu rechnen, dafs die Zellvermehrung mit der Verarbeitung der Eiweifsstoffe in der Darmwand, vielleicht auch mit dem Transport derselben in ursächlichem Zusammenhange steht. Die Leukocytose der Neugeborenen beruht wahrscheinlich auf der lebhaften Zellbildung in den blutbildenden Stätten.

Ganz anders aber ist die Bedeutung der Leukocytose bei den Infektionskrankheiten aufzufassen. Seit der Entdeckung von Metschnikoff, dafs Leukocyten im stande sind, eingedrungene Bakterien in sich aufzunehmen und zu verschlingen (Phagocyten-Lehre), werden die Leukocyten als Beschützer des Organismus gegen diese Eindringlinge angesehen, und man nahm früher teils eine direkte Phagocytose im Sinne von Metschnikoff an, teils hielt man dafür, dafs die Leukocyten nur dazu bestimmt seien, die Bakterien aufzunehmen und nach den inneren Organen zu transportieren, wo sie von den Gewebszellen vernichtet werden. (Wyssowitsch).

Seitdem man aber erkannt hat, dafs die Bakterien selbst bei den Infektionskrankheiten nicht das Ausschlaggebende sind, sondern dafs es ihre mehr oder minder giftigen Stoffwechselprodukte sind, die die Schwere der Erkrankung bedingen, stellt man sich vor, dafs die Beschützer-Rolle der Leukocyten nicht in einer Phagocytose besteht, zumal bei vielen dieser Krankheiten gar keine Bakterien im Blute kreisen, sondern dafs von den Leukocyten chemische Schutzstoffe in das Blut und die Säfte gelangen, welche die Bakteriengifte zu neutralisieren vermögen.

Dafs viele dieser Gifte reizend auf die leukocytenbildenden Stätten wirken, haben wir gesehen, ebenso allerdings auch, dafs z. B. das Typhusgift diese Wirkung nicht ausübt.

Interessante Versuche von Loewy und Richter, durch künstlich hervorgerufene Leukocytose einen günstigen Einflufs auf den Verlauf

von bakteriellen Infektionskrankheiten bei Tieren zu bewirken, sind nicht ganz eindeutig ausgefallen.

Wir werden beim Kapitel der Infektionskrankheiten näher auf diese Fragen zurückkommen.

Ob auch die aus Entzündungsherden der Gewebe in die Blutbahn eingewanderten Leukocyten sich an dieser Schützer-Rolle beteiligen, ist schwer zu sagen.

Schliefslich ist noch darauf aufmerksam zu machen, dafs es auch ganz indifferente und ungiftige Körper, wie die Bitterstoffe etc. sind, welche Leukocytose hervorrufen können, und da hierbei von einer Schutzmafsregel nicht wohl gesprochen werden kann, so mufs — falls überhaupt in diesen Fällen die Leukocytose aus dem Marke stammt — eine lediglich chemische Reizung des Markes angenommen werden, auf die das Mark mit vermehrter Leukocyten-Ausfuhr reagiert.

Speziell die Bedeutung der eosinophilen Form der Leukocytose, welche von Ehrlich sehr hoch bewertet wird, hat eine sehr lebhafte Diskussion erfahren und gerade diese, unter so sehr verschiedenen Bedingungen auftretende Form wird von den Autoren in der letzten Zeit als ein interessantes, aber doch wenig bedeutungsvolles Symptom erklärt. Besonders ausführlich beschäftigt sich Bettmann in einer kritischen Studie mit der Bedeutung dieser Zellen und kommt zu dem Schlusse, der auch meiner Auffassung über die Genese und sonstigen Schicksale dieser Leukocyten entspricht, dafs die Zeit noch nicht gekommen ist, um aus den sehr unsicheren Kenntnissen über diese Zellen schon jetzt bindende Schlüsse zu ziehen.

Auch St. Klein schlägt ihre praktische Bedeutung gering an und hält sie lediglich für Transportmittel von Hämoglobin (s. S. 105), so dafs sie wesentlich überall da, wo Blutextravasate vorhanden sind, eine Rolle spielen sollen, eine Ansicht, die wiederum wegen ihrer Exklusivität nicht als allgemein gültig acceptiert werden kann.

Ältere Litteratur.

Arnold. Virch. Arch. Bd. 140. 1895. S. 411.

Barker, L. J. Bull. of the John Hopkins Hosp. Baltimore 1894. Okt.

Bizzozero. Virch. Arch. Bd. 90.

Botkin, Eugen. Virch. Arch. Bd. 141. 1895. S. 238.

Ehrlich. 1. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 1878—1879. — 2. Farbenanalytische Unters. zur Histologie u. Klinik des Blutes. T. I. 1891. Berlin.

Ewing. Toxic. hypoleucocytosis. New-York med. Journ. 1895. 2. März.

Gabritschewski (1). Annal. de l'inst. Pasteur. 1890. — Derselbe (2). Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1891. S. 272.

Goldscheider u. Jacob. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. H. 5/6.

Graeber. Therap. Monatsh. 1887.

Gundobin. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1893. S. 187.
Hayem. Du sang etc. Paris 1889.
Heidenhain. Pflügers Arch. 1888. Suppl. S. 76.
Hirt. Müllers Arch. 1856. S. 174.
Hoffmeister. Arch. f. exp. Path. Bd. 22. 1887.
Horbaczewski. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 100. 1890. Abt. III.
Klein. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 87. 1893.
Kossel. Dtch. med. Wochenschrift. 1894. S. 146.
Landois. Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien 1893.
Leber. Fortschr. d. Medizin. 1888. S. 460.
Lilienfeld, L. (1). Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 20. 1895. S. 155. — Derselbe (2). Verhandl. d. physiolog. Gesellsch. in Berlin. 23. 10. 1891.
v. Limbeck. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X.
Livierato. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 303.
Löwit. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 92. 1885. Abt. III.
Massart u. Bordet. Extrait du journal publ. Bruxelles 1890. Febr.
Metschnikoff. Pathologie comparée de l'inflammation. 1892.
Moleschott. Wien. med. Wochenschr. 1854. Nr. 8.
Neusser. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 3/4.
v. Noorden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
Nikiforoff. Zieglers Beiträge. Bd. 8. 1890. S. 400.
Pohl. Arch. f. exp. Path. Bd. 25. 1889. S. 51.
Posner, C. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893. S. 292.
Pruss. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1887. S. 469.
Rieder. Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose etc. Leipzig 1892.
Roemer. Virch. Arch. Bd. 128. 1892. S. 98.
Sacharoff. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 45. 1895. S. 370.
Salomon, G. Deutsche med. Wochenschr. 1877. Nr. 8.
Schmidt, Ad. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1893. S. 263.
Schmidt, Alexander. Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
Schultze, Max. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. I. 1865. S. 38.
Schulz, Georg. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893. S. 234.
Virchow. 1. Gesammelte Abhandl. zur wissensch. Med. 1856. — 2. Cellularpathologie. Berlin 1871. — 3. Virchows Arch. Bd. 5.
Weintraud. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 18.
Weifs, Julius. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 35. 1893. S. 146.
Werigo. Annal. de l'inst. Pasteur. 1892. S. 478.
Wharton Jones. Philos. Transact. 1846. S. 64.
Zappert. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. H. 3/4.
Zenoni. Zieglers Beitr. Bd. 16. 1894. S. 537.
Zuntz u. Schumburg. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1895. — Spezielles über die Blutbefunde hierbei s. Diss. von Fr. Tornow: Blutveränderung durch Märsche. Berlin 1895.

Neuere Litteratur.

Becker. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 752.
Benda. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 24. Januar 1896.
Bettmann. Die prakt. Bedeutung der eosinophilen Zellen. Volkmann's Samml. klin. Vortr. Nr. 266. 1900.

XI. Kapitel.

Die Blutplättchen.

Die Blutplättchen stellen kleine kontraktile farblose Elemente im Blute dar, in der Gröſse von ca. 3 μ im Durchmesser; sie ordnen sich häufig in Konglomeraten an und erscheinen daher oft als kleine traubenförmige Häufchen oder Cylinder zusammengeballt.

Die Zählungen derselben haben sehr verschiedene Resultate ergeben. Afanassiew fand 2—300000, Fusari 180—250000, Pruſs 500000 im cmm, doch sind derartige Zählungen wegen der Neigung zur Konglutination und wegen schneller Schwankungen der normalen Zahlen nur mit Vorbehalt zu betrachten.

Diese Körperchen sind, wie E. Schwalbe angiebt, zuerst von Fr. Arnold (1845) beobachtet, später (1846—48) von Zimmermann als „Elementarkörperchen“ oder „Elementarbläschen“ aus dem Lymphgefäſssystem hergeleitet und für Vorstufen der roten Zellen gehalten worden. Im Jahre 1865 wurden sie von Max Schulze genauer beschrieben, später von Bizzozerò als „dritter Formbestandteil des Blutes“, von Hayem als „Hämatoblasten“ bezeichnet. Die Ansichten über ihre Entstehung und Bedeutung schwanken bis zum heutigen Tage.

Von den älteren Anschauungen der zahlreichen Autoren abgesehen, welche neben roten und farblosen Zellen im Blute kleine unregelmäſsige Gebilde bemerkten und ihnen die allerverschiedenste Bedeutung unterlegten, kommen heute nur noch drei Theorien über die Entstehung dieser Gebilde in Frage, wonach dieselben 1. als präformierte Gebilde im Blute kreisen und einen selbständigen Entwickelungsgang haben, 2. Produkte zerfallener Leukocyten sind oder 3. aus den roten Blutkörperchen herstammen.

Vertreter der ersteren Ansicht, daſs die Plättchen selbständige Gebilde neben den roten und farblosen Zellen des Blutes seien, sind besonders Bizzozero und Laker, welche die Plättchen im cirkulierenden

Blute des Fledermausflügels beobachteten, doch macht E. Schwalbe mit Recht geltend, dafs diese Beobachtung durchaus nicht gegen die Annahme spräche, dafs diese Gebilde thatsächlich Zerfallsprodukte seien. Auch die Beobachtungen von Mondino und Sala über Teilungsvorgänge an den Plättchen werden von Schwalbe dahin interpretiert, dafs es sich dabei nicht um eine Vermehrung, sondern lediglich um einen Zerfall handele.

Die Ansicht von Hayem über die selbständige Entwickelung dieser Gebilde, die er als Hématoblasten bezeichnet, zu roten Blutkörperchen, ist schon auf S. 77 erwähnt. Augenscheinlich sind Hayem's Hématoblasten etwas ganz anderes als die Plättchen aller anderen Autoren.

Die zweite Ansicht, dafs die Plättchen aus zerfallenen Leukocyten, und zwar vornehmlich aus der Kernsubstanz hervorgehen, wird von Lilienfeld, Hauser, Howell u. a. vertreten, wofür besonders die Angabe von Lilienfeld, dafs die Plättchen aus Nukleïnsubstanz bestehen sollen, ebenso wie gewisse färberische Eigentümlichkeiten der Plättchen sprechen.

Die Mehrzahl der Autoren vertritt heute die dritte Annahme, dafs die Plättchen aus den roten Blutkörperchen stammen, und nur über den Modus dieser Abstammung bestehen noch Differenzen.

Nach C. S. Engel, Bremer, Wlassow, Maximow, Pappenheim und H. Hirschfeld treten in einzelnen roten Blutkörperchen endoglobuläre Körperchen auf, welche aus den Blutkörperchen austreten und zwar, wie einige annehmen, in der Einzahl, wie Hirschfeld angiebt, auch zu mehreren, wobei nach dieses Autors Angabe das Blutkörperchen immer zu Grunde geht.

Auffällig ist, dafs diese endoglobulären Körperchen der Erythrocyten eine ausgesprochene Basophilie zeigen im Gegensatz zu der oxyphilen Färbung der Erythrocyten selbst. Dieses Verhalten wird von Pappenheim für einen indirekten Beweis der von Neumann, Köllicker, Israel und Pappenheim vertretenen Anschauung über den Kernschwund in den Erythroblasten angesehen (vgl. S. 75). Hiernach kommt die Entkernung nicht durch eine Ausstofsung des Kerns, sondern durch endoglobuläre Auflösung, Karyolyse zustande, und als Produkte der Chromatolyse sieht Pappenheim diese, aus den Erythrocyten austretenden Plättchen an, die in dem kernlosen Blutkörperchen als Reste der Kernsubstanz — Nukleoide — enthalten sind.

Für diese Ansicht würde besonders die Thatsache sprechen, dafs die meisten Blutplättchen eine exquisite Chromatinfärbung (nach Ziemann gefärbt) annehmen.

In anderer Weise fassen Arnold und seine Schüler Determann und E. Schwalbe die Entstehung der Plättchen aus den Erythrocyten auf. Nach Arnold kann an den roten Blutkörperchen erstens eine „Plasmorhexis“ eintreten, wobei ein Austritt oder eine Abschnürung kleiner rundlicher Partikel von den roten Zellen stattfindet (Taf. II. Fig. 6 unten), zweitens eine „Plasmoschise“, ein Zerfall der Blutkörperchen in scheibenförmige Gebilde, die mit den Plättchen völlig identisch sind, während unter „Plasmolyse“ der Austritt gelöster Substanzen verstanden wird, in dessen Gefolge „Blutkörperchenschatten“ zurückbleiben, wie auch sonst schon angenommen wurde.

Pappenheim dagegen hält diese Abschnürungsprodukte, wie sie besonders Determann abbildet, für keine Plättchen, sondern für Mikrocyten.

Eisen hält die Plättchen des Blutes für verschiedener Herkunft und unterscheidet zwischen „echten“ und „falschen“ Blutplättchen. Die echten Plättchen, welche er „Plasmocyten“ nennt, bestehen aus den Centrosomen und Sphären sowohl der Erythroblasten, wie anderer kernhaltiger Zellen, welche sich selbständig von der Kernsubstanz getrennt haben, die falschen Plättchen stammen von zerfallenen roten und farblosen Zellen, sowie von Fibrin- und Globulinniederschlägen.

Auch Löwit hielt die Plättchen für Globulinkörper, die aus dem Blutplasma ausgefällt oder aus den Leukocyten entstanden seien.

Als Ergebnis zahlreicher eigener Untersuchungen scheint mir hervorzugehen, daſs die Entstehung der als Blutplättchen anzusprechenden Gebilde keine einheitliche ist, daſs in erster Linie an ihrer Abstammung von Kernsubstanz festgehalten werden muſs, und daſs diese Substanz sowohl aus den roten, wie aus den farblosen Zellen stammen kann, eine Ansicht, die auch von E. Schwalbe vertreten wird.

Besonders bei Studien am leukämischen Blute bin ich zu der Überzeugung gekommen, daſs die manchmal in ganz auſerordentlicher Massenhaftigkeit vorhandenen Plättchen den sehr fragilen und zerflieſsenden Kernen gewisser Leukocytenformen entstammen, und es ist schlieſslich auch die Möglichkeit ihrer Entstehung aus Eiweiſsniederschlägen nicht ganz von der Hand zu weisen.

Die Bedeutung der Plättchen ist, abgesehen von der Anschauung, daſs es sich um bedeutungslose amorphe Eiweiſsniederschläge handelt, seit langem in ihrer Beziehung zu dem Phänomen der

Gerinnung des Blutes gesucht worden. Besonders eingehend wurde ihr Einflufs bei der Thrombenbildung in abgeschnürten Gefäfsen durch Eberth und Schimmelbusch studiert und eine ausführliche historische Darstellung dieser ganzen Frage hat neuerdings E. Schwalbe in seinem Werke über Blutgerinnung gegeben, auf das für Spezialstudien verwiesen werden mufs.

Schwalbe wies experimentell nach, dafs mit der Gerinnung des Blutes Zerfallserscheinungen an den roten Blutkörperchen verbunden sind und dafs da, wo diese Abschnürungsvorgänge von den roten Zellen in vermehrtem Mafse erscheinen, Gerinnung zustande kommt, während bei Zusatz von Stoffen zum Blute, welche die Gerinnung aufheben, diese Erscheinungen an den roten Zellen nicht auftreten.

Spricht somit vieles für die nahen Beziehungen der Plättchenbildung zur Gerinnung, so mufs doch andererseits auf die in der Praxis täglich zu machende Beobachtung hingewiesen werden, dafs gerade bei solchen Krankheiten, die mit massenhafter Plättchenbildung einhergehen, die Blutgerinnung häufig auffällig verlangsamt ist. Am markantesten ist dies bei der Leukämie der Fall, aber auch bei anderen schweren Anämien, und es läfst sich dieser Widerspruch gegenüber den physiologischen Experimenten nicht dadurch beseitigen, dafs man die Plättchenbildung bei diesen Krankheiten nur auf die Leukocyten zurückführt, während Schwalbe den Zerfallsprodukten der roten Zellen den Hauptanteil an der Gerinnung vindiziert, da bei vielen schweren Anämien sicher der Hauptanteil der Plättchen aus den roten Zellen stammt.

Eine andere Frage, ob die Ausstofsung der Plättchen aus den Erythrocyten ein Reifungsprozefs dieser Zellen sei, wie Neumann annimmt, ist nach Pappenheim zur Zeit nicht sicher zu beantworten, doch neigt dieser Autor mehr zu der Ansicht, dafs der ganze Vorgang eine Degeneration darstelle und den definitiven Untergang der Zelle einleite.

In jüngster Zeit ist eine Publikation von Deetjen erschienen, welcher Blut auf eine dünne Agarschicht aussät, der Chlornatrium, Dikaliumphosphat und metaphosphorsaures Natron zugesetzt ist, um Lebenserscheinungen der Plättchen zu studieren, die sich in diesem Medium in deutlichen Kontraktilitätserscheinungen äufsern sollen.

Die Plättchen bestehen nach diesem Autor aus Kern und Protoplasma und besitzen amöboide Beweglichkeit. Nachprüfungen dieser Angaben sind abzuwarten.

Schliefslich sind hier noch Formbestandteile allerfeinster Art zu erwähnen, die H. F. Müller mit dem Namen „Hämokonien", „Blutstäubchen" belegt, die aber sicher keine besondere Stellung beanspruchen können, sondern lediglich als Zerfallsprodukte verschiedener Herkunft, zum Teil wohl der Blutplättchen, aufzufassen sind.

Litteratur.

Affanassiew. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 35. 1884. S. 217.
Arnold. Über die Herkunft der Blutplättchen. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 8. 1897 u. 1899.
Bizzozero. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes. Virch. Arch. Bd. 90. 1882.
Bizzozero und Torre. Über die Entstehung der roten Blutk. Ibidem. Bd. 95.
Bremer. Über die Herkunft u. die Bedeutung der Blutplättchen. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894.
Deetjen. Unters. über die Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 164. 1901. S. 239.
Determann. Klin. Untersuchungen über Blutplättchen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. S. 365.
Eberth und Schimmelbusch. Die Thrombose. 1888.
Eisen. On the blood-plates of the human blood etc. Journ. of morphology. Vol. XV. No. 3. 1899. Boston.
Engel. Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 42. 1893.
Fusari. Ref. im Centralbl. f. inn. Medic. 1887. Nr. 45.
Hauser. Zieglers Beiträge. Bd. 15 u. Centralbl. f. allg. Path. 1899.
Hayem. Du sang etc. Paris, 1889.
Heinz. Über Blutschädigungen und deren Folgen. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. Bd. 2. 1900. S. 387.
Hirschfeld, H. Über die Entstehung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 166. 1901. Heft 2.
Howell. Journ. of morphology. Boston. Bd. IV. 1890.
Laker. Virchow's Arch. Bd. 116.
Lilienfeld, L. (1). Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 20. 1895. S. 155. — Derselbe (2). Verhandl. d. physiolog. Gesellsch. in Berlin. 23./10. 1891.
Löwit. Zieglers Beitr. Bd. V u. Virch. Arch. Bd. 117.
Maximow. Über die Struktur u. Entkernung der roten Blutk. His'. Arch. f. Anat. 1899.
Mondino und Sala. Arch. ital. de biologie. Bd. 12.
Müller, H. F. Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Centralbl. f. allg. Path. Bd. 7. 1896. S. 529.
Pappenheim. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 24. (Demonstration.)
Schwalbe, E. Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig, 1900.
Wlassow. Zieglers Beiträge 1894.

III. Teil.

Die anämischen Zustände.



XII. Kapitel.

Über Anämien im allgemeinen.

Definition des Krankheitsbegriffes.

Unter Anämie (*α* privativum und *αἷμα* das Blut) verstand man ursprünglich einen Zustand von Blutleere; nach den heutigen Anschauungen ist es ein Begriff, welcher ganz im allgemeinen eine Verarmung des Blutes an einem oder mehreren seiner für die Erhaltung des Organismus wichtigsten Elemente ausdrückt. Es bezeichnet also „Anämie" eine Verschlechterung der Blutmischung ganz im allgemeinen. Wie gleich gezeigt werden wird, kann diese Alteration der Blutzusammensetzung in manchen Fällen nach einzelnen Richtungen hin und in anderen Fällen wiederum gleichzeitig kombiniert nach mehreren erfolgen. Es handelt sich demgemäfs bei den verschiedenen Formen von Anämien um recht verschiedenartige Veränderungen der Blutmischung, welche im wesentlichen auf Herabsetzungen der Gesamtmenge, auf Veränderung des quantitativen Verhältnisses zwischen Blutzellen und Flüssigkeit und auf sonstige Änderungen dieser beiden Komponenten hinauslaufen.

In den Arbeiten der älteren Ärzte finden sich diese Unterscheidungen durch die verschiedenen Nomenklaturen, wie „Oligämie", „Oligocythämie" etc. deutlich ausgesprochen. In neuerer Zeit glauben manche, dafs diese Unterschiede lediglich auf Schematisierung und einseitiger Auffassung beruhen und gehen so weit, alle anämischen Zustände zusammenzufassen mit der Behauptung, dafs die Merkmale der Anämie in Wasserzunahme des Blutes einerseits und Abnahme des Eiweifsgehaltes andererseits bestehen. Diese Ansicht beruht auf der durchaus falschen Voraussetzung, dafs die Zusammensetzung des Serum bis auf geringe Ausnahmen eine völlige Beständigkeit zeige. Die Blutflüssigkeit wird demgemäfs bei dieser Auffassung nicht näher

berücksichtigt und die ganze Pathologie des Blutes lediglich in Veränderungen der zelligen Elemente gesucht.

Ich halte es für notwendig, diese Anschauung gleich hier zu erwähnen. Dieselbe führt meines Erachtens unbedingt zu einem Rückschritt in der Erkenntnis; denn wenn man sich damit begnügt, die Zunahme des Wassergehaltes im Blute oder die Abnahme des Eiweifsgehaltes zu konstatieren, so vereinfacht man ja gewifs die sonst so komplizierten Blutuntersuchungen, man verschliefst sich aber auch damit völlig die Möglichkeit, tiefer in die pathologischen Verhältnisse des Blutes zu dringen, und ich hoffe in den einzelnen Kapiteln zu zeigen, dafs lediglich durch eine exakte gesonderte Untersuchung der einzelnen Komponenten des Blutes unsere Einsicht in die Genese und Bedeutung der Anämien, sowie in ihre Beziehungen zu Organerkrankungen vertieft werden kann.

Es dürfte daher zweckmäfsig sein, um sich einen Überblick über die verschiedenen Richtungen zu verschaffen, in welchen sich anämische Veränderungen des Blutes abspielen können, eine kurze schematische Übersicht über die Möglichkeiten vorauszuschicken, welche hier in Frage kommen.

Die Veränderungen des Blutes bei Anämien.

1. **Das Blut kann ärmer an roten Blutkörperchen werden,** ohne dafs die vorhandenen roten Blutkörperchen oder das Plasma in ihrer Zusammensetzung verändert sind. Das Volumen des Blutes ist in der Regel durch eine Zunahme der Plasma-Menge wiederhergestellt. Man bezeichnet diesen Zustand als **„Oligocythämie“**, Verarmung an roten Blutkörperchen, und findet denselben sehr häufig unter den verschiedensten Bedingungen. Diese Form der Anämie ist daran zu erkennen, dafs die Zahl der roten Blutkörperchen im cmm vermindert ist, dafs der Hb-Gehalt oder das spezifische Gewicht oder der Trockenrückstand des Blutes in einer dieser Zahlverminderung entsprechenden Weise herabgesetzt sind, während das Serum die normale Zusammensetzung aufweist.

2. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann innerhalb der physiologischen Breite liegen und das Serum die normale Konzentration zeigen, während **der Hämoglobingehalt des Blutes herabgesetzt** ist. Diese Form, welche demnach eine Inkongruenz zwischen Zahl und Färbekraft der roten Blutkörperchen aufweist, bezeichnet man demgemäfs als **„Oligochromämie“**.

3. **Die Blutflüssigkeit kann eine Verminderung des Eiweifsgehaltes und Vermehrung des Wassergehaltes** zeigen, und zwar kann die Gesamtmenge derselben vermehrt oder vermindert sein.

Hammerschlag schlägt vor, für diejenigen Formen der Anämie, bei welchen die Herabsetzung des Eiweifsgehaltes des Serum besonders hervorstechend ist, den Ausdruck **„Hydrämie“** zu reservieren, eine Auffassung, der ich ebenfalls beitreten möchte.

Ist die Zusammensetzung des Serum wenig alteriert, dagegen seine Gesamtmenge gegenüber dem Volumen der roten Blutzellen erheblich vermehrt, wie man dies z. B. als gewöhnlichen Befund bei Clorotischen feststellen kann, so kann man dieses Verhalten des Blutes als **„Polyplasmie“** charakterisieren.

4. Es können **Kombinationen** dieser unter 1—3 aufgeführten Blutveränderungen eintreten, ganz besonders häufig derartig, dafs der Gehalt an Blutkörperchen und der Eiweifsgehalt des Serum gleichzeitig herabgesetzt sind, ferner dafs gleichzeitig die Zahl der roten Blutkörperchen und ihre Färbekraft verringert sind, während auch das Umgekehrte vorkommt, dafs die Zahl vermindert und der relative Hb-Gehalt erhöht ist.

5. **Eine Verminderung der Gesamtquantität des Blutes**, die man als **„Oligämie“** (im engeren Sinne) bezeichnet, kann unter verschiedenen Verhältnissen eintreten, und zwar unterscheidet man hier Zustände, in welchen das in seiner Gesamtmenge reduzierte Blut eine verdünnte Beschaffenheit hat — Oligaemia serosa — und andere, bei welchen die Zusammensetzung des einzelnen Tröpfchens dem Normalen entspricht — Oligaemia sicca. Diese Zustände sind, wie gleich hier bemerkt sei, am Krankenbette schwierig zu diagnostizieren; wir werden jedoch in einzelnen Kapiteln zeigen, welche Momente uns im gegebenen Falle auf die Annahme einer derartigen Verringerung des Gesamtblutes führen können.

Einteilung der Anämien.

Anämie im oben angegebenen allgemeinen Sinne kann, wie schon Immermann bemerkt, bei jeder mit Konsumption einhergehenden Krankheit eintreten, denn es ist klar, dafs das Blut infolge seines innigen Zusammenhanges mit allen Geweben des Körpers durch Störungen in der Ernährung oder im Zellenleben dieses oder jenes Gewebes mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen werden mufs. Wie schon oben erwähnt, können die Veränderungen der Blutmischung bei manchen Krankheitszuständen ungemein gering sein, so dafs sie mit unseren Untersuchungsmethoden kaum sicher zu ermitteln sind; in anderen Fällen können sie durch gewisse Allgemeinzustände, wie z. B. Stauungsvorgänge verdeckt sein. Auf der anderen Seite giebt es gewisse Erkrankungen, bei welchen die Anämie in ganz besonders markanter Weise hervorzutreten pflegt, und welche schon seit langer Zeit

den Ärzten wohlbekannt sind als „anämisierende Krankheiten“. Als wichtigste führe ich an, die chronische Tuberkulose, die septischen Erkrankungen, die Malaria, die Syphilis, das Carcinom, gewisse Eingeweidewürmer (Anchylostomum und Bothriocephalus), ferner die chronischen Nierenentzündungen.

Bei allen diesen Krankheiten haben wir mehr oder minder sichere Anhaltspunkte, aus welchen wir uns die Verschlechterung der Blutmischung in ihrem Gefolge erklären können. So ergiebt sich ohne weiteres die Anämie der Malariakranken aus der Zerstörung der Blutkörperchen durch die Parasiten, die Anämie der Krebskranken aus der Wirkung des Protoplasma zerstörenden Giftes dieser Neubildung, während bei anderen der genannten Krankheiten die Verhältnisse recht kompliziert liegen und zum Teil noch keineswegs sicher geklärt sind.

Gerade auf diesem Gebiete liegt meiner Ansicht nach das Hauptfeld der klinischen Hämatologie, d. h. es mufs als wichtige Aufgabe betrachtet werden, die schädigenden Wirkungen der verschiedenen Krankheitsprozesse auf das Blut zu studieren, und es liegt hier noch ein weites Feld der Thätigkeit vor uns. Bei der grofsen Schwierigkeit, welche die Deutung der Blutbefunde im allgemeinen bereitet, kann es uns nicht Wunder nehmen, wenn selbst bei so alltäglichen Erkrankungen, wie z. B. der Bleivergiftung, die Veränderungen des Blutes noch bis in die neueste Zeit Gegenstand lebhafter Kontroversen und durchaus ungeklärt waren, während wir uns in der letzten Zeit aus dem ganz konstanten Befunde der massenhaft auftretenden körnigen Degeneration in den roten Blutkörperchen mit Sicherheit haben davon überzeugen können, dafs das Blei unzweifelhaft ein schweres Blutgift darstellt.

Diese Anämien im Gefolge bestimmter Organerkrankungen, infolge von Giftwirkung und parasitärer Infektion, welche man für gewöhnlich als „sekundäre“ oder „symptomatische“ Anämien bezeichnet, bilden in ihrer Entstehung und klinischen Bedeutung ein sehr umfangreiches Kapitel, welches täglich durch neue Untersuchungen erweitert und geklärt wird.

Um nun eine geordnete Übersicht über dieses grofse Gebiet der anämischen Zustände zu bieten, bedarf es einer Einteilung nach einem leitenden Prinzip, welches ermöglicht, einen klaren Einblick in das Wesen der Blutveränderungen unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen zu gewinnen, wie wir dies in dem II. Teile dieses Buches bei den physiologischen Veränderungen versucht haben.

Man könnte eine derartige Einteilung nach verschiedenen Gesichtspunkten vornehmen, z. B. wie es meist geschehen ist, alle diejenigen Zustände gemeinsam besprechen, welche etwa zu einer Ver-

ringerung des Hb-Gehalts oder der Leukocytose, oder zu gewissen chemischen Veränderungen führen. Indes glaube ich, dafs dieses Vorgehen nicht gerade die Übersichtlichkeit fördert, zumal wir wenig Krankheiten kennen, bei welchen sich die Änderungen der Blutmischung in einer einheitlichen Weise vollziehen. Ich habe deshalb geglaubt, diese Einteilung nach der Ätiologie der Blutverschlechterung vornehmen zu sollen; denn wenn hier auch noch vieles in Dunkel gehüllt ist, so läfst sich doch ohne Zwang die Beschaffenheit der Blutmischung in vielen Fällen aus der Art des schädigenden Prinzips ableiten, oder man kann wenigstens versuchen, in diese Wechselbeziehungen einzudringen.

Allgemeine Ätiologie der Anämien.

Hält man an dem ätiologischen Prinzip der Einteilung fest, so ergeben sich als natürliche Trennungen zwei grofse Gruppen von anämischen Zuständen, deren erste alle diejenigen krankhaften Verhältnisse umfafst, welche in mehr oder minder klarer Weise zu einer Verschlechterung der Blutmischung führen. Man bezeichnet die unter bekannten Bedingungen entstandenen Formen als sekundäre oder symptomatische Anämien. Unter der Bezeichnung als primäre oder idiopathische Anämien fafst man diejenigen Formen zusammen, bei welchen die Blutveränderung derartig im Vordergrund der klinischen und anatomischen Erscheinungen steht, dafs ein primäres Ergriffensein des hämatopoëtischen Apparates oder des Blutes selbst vorzuliegen scheint. Wie wir weiterhin sehen werden, lassen sich viele dieser sogenannten primären Anämien in ihrer Entstehung ebenso auf pathologische Prozesse aufserhalb des Blutsystems zurückzuführen, wie die sonstigen symptomatischen Anämien, doch empfiehlt es sich aus verschiedenen Gründen nach wie vor, diese sogenannten „primären“ Anämien einer gesonderten Besprechung zu unterziehen.

Wir teilen nach der Ätiologie die Anämien ein in:

A. Anämien, welche sich als Folgeerscheinungen irgend einer Schädigung des Organismus entwickeln, sogenannte „sekundäre“ Anämien. Diese können entstehen:

1. **durch Blutverluste,**
2. **durch Blutgifte,**
3. **durch Unterernährung oder vermehrten Eiweifszerfall,**
4. **durch Atrophie des Gesamtblutes,**
5. **durch verschiedene hygienische Schädlichkeiten.**

B. Anämien, deren Ätiologie zum Teil noch unbekannt ist, sogenannte „primäre“ Anämien.

1. **Die progressive perniciöse Anämie,**
2. **Chlorose,**
3. **Leukämie.**
4. **Pseudo-Leukämie.**

A. Sekundäre Anämien.

Die Besprechung der allgemeinen Ätiologie der Anämien sowie auch der Veränderungen im Blute selbst, ist hier aus dem Grunde vorangestellt, weil das Verständnis der Blutveränderungen, welche in diesen oder jenen Krankheiten zur Beobachtung kommen, wesentlich dadurch erleichtert wird, dafs zunächst der Effekt einfacher, leicht zu übersehender Schädigungen besprochen wird. Die Formen der Anämie, welche sich z. B. infolge von Blutverlusten entwickeln, stellen gewissermafsen Typen dar, welche bei vielen Krankheitszuständen wiederkehren, und es wird deshalb nötig sein, bei späteren Kapiteln auf diese Verhältnisse zurückzuverweisen.

1. Die Entstehung von Anämien nach Blutverlusten.

Die Anämien durch akute Blutverluste spielen auf allen Gebieten der Medizin eine wichtige Rolle. In der Chirurgie sind sie häufige Folgeerscheinungen von Verletzungen, in der Geburtshilfe ist jede Entbindung von einem, manchmal sehr beträchtlichen Blutverluste begleitet, und in der inneren Medizin bedingen die schweren Lungen-, Magen- und Darmblutungen hohe Grade von Anämie und führen in nicht wenigen Fällen direkt zum Tode.

Über die Quantitäten Blut, welche ein Mensch in kurzer Frist verlieren kann, ohne dafs es zum tödlichen Ausgang kommt, herrschen sehr verschiedene Ansichten. Sicher scheint zu sein, dafs ein schneller Verlust der Hälfte des Gesamtblutes und darüber zum Tode führt, mit der Verlängerung der Zeit, welche während des Ausfliessens des Blutes verstreicht, wächst die Chance für die Erhaltung des Lebens. Individuelle Einflüsse spielen eine besondere Rolle hierbei, und zwar scheinen Frauen eine gröfsere Toleranz gegenüber Blutverlusten zu haben, als Männer. Kinder dagegen ertragen Blutverluste viel schlechter als Erwachsene und können schon nach mäfsigen Blutentziehungen sterben. (O. Weber. Wagner. Vierordt. Laache.)

Die Veränderungen, welche das Blut erleidet, wenn in akuter Weise ein einigermafsen erhebliches Quantum aus irgend einem Teile des Gefäfssystems ausgeflossen ist, verrät sich bekanntlich neben sonstigen Erscheinungen am Herzen, Centralnervensystem (Ohnmacht, Kopf-

schmerz etc.) schon bei der Betrachtung des Äufseren dieser Kranken in der mehr oder minder stark ausgeprägten Blässe der Haut, welche die Herabsetzung der Färbekraft des Blutes anzeigt, wobei freilich zu berücksichtigen ist, dafs vasomotorische Reizerscheinungen besonders im Gesicht, bei der Genese dieser Blässe im Spiele sein können.

Veränderungen der Blutmischung nach Hämorrhagien.

Im Blute selbst lassen sich folgende Vorgänge durch Messungen nachweisen, welche schon in früheren Jahren, als die Aderlässe für derartige Untersuchungen willkommenes und reichliches Material boten, zu durchaus sicheren Resultaten geführt haben (vgl. die Lehrbücher der allg. Pathologie von Wagner, Samuel, Cohnheim); auch heute noch bietet ein Aderlafs die bequemste Gelegenheit, um diese Verhältnisse zu studieren.

Schon nach dem Ausfliefsen einer mäfsigen Quantität Blutes (etwa 50—70 ccm nach eigenen Untersuchungen) läfst sich eine deutliche Zunahme des Wassergehaltes des Blutes nachweisen, welche progressiv mit der Zunahme des Blutverlustes steigt. Untersucht man neben dem ganzen Blute noch isoliert das Serum, so zeigt dieses ebenfalls eine Zunahme des Wassergehaltes proportional der entzogenen Blutmenge.

Diese Beobachtung zeigt, dafs die Fortnahme einer gewissen Quantität Blut von der Gesamtmasse desselben in keiner Weise in Parallele zu setzen ist mit der Entfernung eines Gewebestückes aus irgend einem Körperteil. Das Blut ist nicht etwa um so und so viel ccm ärmer an Flüssigkeiten und Zellen geworden, sondern das einzelne Blutströpfchen ist dünner, d. h. wasserreicher und zellenarmer geworden, und zwar dadurch, dafs Flüssigkeit aus den Gewebsspalten, welche in innigen Wechselbeziehungen zu den Blutkapillaren stehen, in die letzteren eingetreten ist. Da diese Gewebssäfte (Lymphe) ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das Blut besitzen, so erklärt sich, dafs nicht allein das Gesamtblut durch dieses Nachströmen derselben verdünnt wird, sondern auch die, von den roten Blutkörperchen gesonderte Blutflüssigkeit, das Serum, wasserreicher geworden ist. Diese Anämie also, welche sich nach einem akuten Blutverluste entwickelt, ist dadurch charakterisiert, dafs der Wassergehalt des Blutes und des Serum zunimmt, im entsprechenden Mafse die Zahl der roten Blutkörperchen und das Hb abnimmt und dürfte somit am richtigsten als hydrämische Form von Anämie zu bezeichnen sein.

In welchem Umfange das Volumen des Gesamtblutes nach Blutverlusten durch die Transsudation von Lymphe ersetzt wird, läfst sich nicht genau bestimmen, nach Vierordt, Buntzen u. a. soll der Ersatz

in wenig Stunden vollendet sein, indes mufs man diese Berechnungen mit Vorsicht aufnehmen, da die in die Blutbahn nach dem Aderlafs eingetretene Flüssigkeit wasserreicher als das Blutserum ist, mithin eine direkte Berechnung des Verdünnungsgrades wegen der unbekannten Zusammensetzung des transsudierten Mediums nicht möglich ist.

Ebensowenig läfst sich mit den gewöhnlichen hämoglobinometrischen Methoden ein sicherer Anhaltepunkt für das Verhältnis zwischen roten Blutkörperchen und Hb im Blute nach dem Eintritte eines Blutverlustes gewinnen. Otto gab an, dafs das Hb verhältnismäfsig stärker dabei abnehme, als die Zahl der roten Blutkörperchen, während Laache im Gegensatz hierzu eine Abnahme des Hb-Wertes für das einzelne rote Blutkörperchen nach Blutverlusten bei gesunden Menschen nicht konstatieren konnte. Da bei den gebräuchlichen Hämoglobinometern, wie Biernacki gezeigt hat, die Werte für das Hb beträchtlich höher ausfallen, wenn dasselbe in einer eiweifsreichen Flüssigkeit suspendiert ist, gegenüber solchen in wässeriger Lösung, so ergiebt sich, dafs die Hb-Untersuchungen infolge dieser Fehlerquelle der Apparate im posthämorrhagischen Stadium relativ niedrigere Werte aufweisen müssen infolge der Verwässerung des Serums.

Durch welche Kräfte das Einströmen der Gewebsflüssigkeit während und nach Blutverlusten in das Gefäfssystem zustande kommt, ist nicht ganz leicht zu sagen. Ob durch das Ausströmen des Blutes Veränderungen in der molekulären Konzentration des Blutes osmotische Druckwirkungen bedingen, ist zweifelhaft und nach neueren Untersuchungen von Schreiber und Hagenberg sogar unwahrscheinlich, da diese Autoren keine Änderung des Gefrierpunktes im Blute vor und nach dem Aderlasse fanden.

Ob vasomotorische Einflüsse auf das Kapillarsystem im Sinne der oben (S. 60) erläuterten Einwirkungen dieses Überströmen von Lymphe in das Blut veranlassen, ist ebenfalls nicht sicher zu sagen, doch spricht für diese Annahme erstens die Thatsache, dafs andere vasomotorische Einwirkungen wie z. B. ein Schweifsausbruch, häufig bei Hämorrhagien (Aderlässen) beobachtet wird, zweitens ist es sehr wahrscheinlich, dafs durch reflektorische Beeinflussung der Vasomotoren im Sinne einer Dilatation des Kapillargebietes ein Ersatz für das ausgeflossene Blutvolumen durch die einströmende Lymphe geschaffen wird.

Jedenfalls ergeben alle klinischen Erfahrungen, dafs die Füllung des Blutgefäfssystems von gröfster Bedeutung für die Erhaltung des Lebens ist, denn bei den schwersten, das Leben unmittelbar gefährdenden Blutverlusten, z. B. nach Verletzungen grofser Gefäfse, nach schweren inneren Blutungen und bei den profusen Blutungen in der Geburtshilfe sehen wir, wie in einer manchmal geradezu wunder-

baren Weise das Leben gerettet wird, wenn lediglich eine gröfsere Menge isotonischer NaCl-Lösung in die Cirkulation eingeführt wird, welche den normalen Füllungszustand der Gefäfse wieder herstellt und verhütet, dafs die lebenswichtigsten Kapillargebiete, besonders des Centralnervensystems infolge ungenügender Durchströmung aufser Thätigkeit gesetzt werden.

Wir müssen demnach das, auf einen Blutverlust erfolgende Überströmen von Lymphe in das Blutgefäfssystem als eine selbstthätige Schutzvorrichtung des Organismus ansehen, dazu bestimmt, das cirkulierende Blutvolumen in seiner normalen Gröfse zu erhalten.

Die roten Blutkörperchen nach Blutverlusten.

Unmittelbar nach einer stärkeren Hämorrhagie finden sich, entsprechend der Flüssigkeitszunahme des Blutes, Verminderungen der Zahl der roten Zellen, welche in den ersten Tagen nach dem Blutverluste noch weiter heruntergehen können, wenn die Konzentration des Blutes durch länger dauerndes Überströmen von Lymphe noch weiter verdünnt wird, denn nach Hünerfauth kann die Verdünnung des Blutes nach schweren Blutverlusten erst am neunten Tag an ihrer untersten Grenze anlangen.

Als morphologische Veränderungen treten schon kurze Zeit nach dem Blutverluste — sofern derselbe einigermafsen intensiv gewesen — die beschriebenen Jugendformen der roten Blutkörperchen, Makrocyten, polychromatophile Zellen, sowie auch kernhaltige rote Blutkörperchen von normaler Gröfse auf, welche anfänglich nach den Untersuchungen von Laache und Otto einen der Norm entsprechenden Hb-Gehalt aufweisen. Sobald der Verdünnungsprozefs des Blutes abgelaufen ist, lassen sich sodann die Zahlenvermehrung und die Zunahme des Hb von Tag zu Tag in deutlicher Weise verfolgen, und zwar verläuft dieser Regenerationsprozefs im Blute bei sonst gesunden Menschen in so rapider Weise, dafs man nach diesen Erfahrungen einen einmaligen Blutverlust für einen der kräftigsten Reize auf das hämatopoetische System halten mufs.

Ist die Blutneubildung im vollen Gange, so treten weiterhin junge rote Blutkörperchen in die Cirkulation, welche nicht den normalen Hb-Gehalt aufweisen, und es tritt demgemäfs (Laache, Otto) eine Inkongruenz zwischen Zahl und Hb-Gehalt auf, wobei letzterer augenscheinlich langsamer wiederersetzt wird, als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Die Angabe von M. Herz, dafs schon 10—12 Stunden nach einem starken Blutverluste eine „akute Schwellung" der roten Zellen mit einer relativen Zunahme ihres Volumens eintritt, kann ich nach eigenen Erfahrungen nicht bestätigen; ich

glaube auch nicht, daſs, wie Lazarus meint, eine einfache Quellung der Zellen durch Flüssigkeitsaufnahme in so kurzer Frist nach dem Blutverluste erfolgt, denn man müſste bei so akut einsetzenden Quellungen der Zellen annehmen, daſs eine molekuläre Konzentrationsabnahme des Serum durch den Aderlaſs erfolgt sei, was aber (wie oben bemerkt) thatsächlich nicht eintritt.

Die Leukocyten.

Schon kurze Frist nach dem Ausflieſsen des Blutes, wenn die erwähnte Blutverdünnung noch im vollen Gange ist, macht sich eine starke Vermehrung der Leukocyten im Blute sehr auffällig bemerkbar und bietet in unkomplizierten Fällen eine so konstante Erscheinung, daſs man hieraus eine eigene Gruppe der Leukocytenvermehrung — die posthämorrhagische Leukocytose — konstruiert hat.

Nach Rieder ist diese Leukocytose schon von Nasse, Remak, Henle, Moleschott und Virchow beobachtet und von letzterem auf die schwierige Entleerung der klebrigen weiſsen Zellen aus den Gefäſsen zurückgeführt worden. Auch die Mehrzahl der späteren Untersucher, wie Zimmermann, Erb, Hünerfauth, Lyon, Rieder u. a. konstatieren das Auftreten reichlich vermehrter Leukocyten nach Aderlässen und anderen Blutverlusten, wobei nach Rieder die polynukleären, neutrophilen Formen vorwiegend von der Vermehrung betroffen sind. Während dieser Autor die posthämorrhagische Leukocytose vorzugsweise auf eine stärke Durchströmung der Lymphdrüsen und eine Einschwemmung junger Leukocytenformen aus diesen in die Blutbahn zurückführt, sieht Ehrlich diese Leukocytose lediglich als eine Folgeerscheinung der Reizung des Knochenmarkes an, also eine Parallelerscheinung zu zu der vermehrten Ausfuhr junger roter Zellen aus dem Mark.

Chemie des Blutes. Nach akuten Blutverlusten sinkt die Alkalescenz des Blutes nach den Angaben von Zuntz. Nach Cl. Bernard, v. Mering und Schenk steigt der Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehungen. Diese Vermehrung des Zuckers tritt nach Schenk nicht ein, wenn man die kontrollierende zweite Blutenziehung unmittelbar nach der ersten macht, ferner wenn man die Leber durch Abbinden der Gefäſse aus dem Kreislauf ausschaltet. Hier tritt eher Verminderung auf, und Schenk glaubt, daſs das Plus an Zucker aus dem Glykogen der Leber stammt.

Zu erwähnen ist noch, daſs nach wiederholten Blutverlusten die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunimmt, und daſs die letzten, bei einer Verblutung ausflieſsenden Partien fast unmittelbar nach der Entleerung gerinnen (Brücke.)

Die Zeitdauer, welche das Blut nach akuten Hämorrhagien zu seiner völligen Wiederherstellung gebraucht, ist ungemein verschieden. Sie wird beeinfluſst 1. durch die Gröſse des Blutverlustes, und

zwar berechnet Lyon aus eigenen Beobachtungen, mit welchen auch die von Laache, Buntzen u. a. übereinstimmen, dafs die Restitution bei geringen Blutverlusten nach 2—5 Tagen, bei Verlusten von 1—3 % des Körpergewichts nach 5—14 Tagen und bei schweren Verlusten von 3—4 % etwa nach 14—30 Tagen vollendet zu sein pflegt. Individuelle Verhältnisse spielen unzweifelhaft bei diesen variablen Ziffern eine grofse Rolle.

2. Die Dauer der Regenerationsperiode hängt von dem Alter, Ernährungszustande, sowie von der medikamentösen und diätetischen Beeinflussung des anämischen Zustandes ab, da kräftige Personen im jugendlichen Alter unter geeigneter, reichlicher Nahrungszufuhr den Blutverlust schneller ausgleichen, als schwächliche Individuen mit ungenügenden Ernährungsverhältnissen.

3. Der Wiederersatz des Blutes tritt später, oft überhaupt in unvollkommener Weise nach Mikulicz beim Bestehen komplizierender Krankheitszustände (Tuberkulose) auf.

Für die Prognose und Therapie haben sich aus diesen Beobachtungen über die Regenerationsfähigkeit des Blutes gewisse Konsequenzen ergeben, welche für die praktischen Zwecke des Chirurgen von Mikulicz in der Weise präzisiert sind, dafs er aus dem Minimum an Blut, welches ein Mensch ertragen kann und dem voraussichtlich bei einer Operation zu erwartenden Blutverluste berechnet, ob die Operation bei einem schon geschwächten Menschen, dessen Hb-Gehalt zuvor bestimmt ist, noch ausführbar ist. Er stellt für diese Berechnungen nach dem Vorgange von Laker als Minimalwert 30 % Hb (Fleischl) fest, unter welchen die Blutzusammensetzung nicht sinken darf, wenn der operative Eingriff Aussicht auf Erfolg haben soll.

Die therapeutische Wirkungsweise von Blutentziehungen (Aderlafs).

Nach den geschilderten komplizierten Vorgängen, welche sich im Gefolge jedes nennenswerten Blutverlustes im Gefäfssystem einerseits, ferner in der Folgezeit in den regenerierenden Blutbildungsstätten abspielen, kann es keinem Zweifel unterliegen, dafs mit der absichtlich zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Blutentziehung, dem Aderlafs, eine sehr tiefgreifende Einwirkung auf dem Gesamtorganismus ausgeübt wird:

1. wirkt die Fortnahme einer gewissen Menge von Blut erleichternd auf die Arbeitskraft des Herzens, und zwar nicht nur dadurch, dafs eben dieses Blutquantum der Gesamtmasse des Blutes entzogen wird, sondern

2. in vielleicht noch höherem Grade dadurch, dafs die zurückbleibende Blutmasse in der geschilderten Weise durch Flüssigkeitsübertritt verdünnt und hierdurch die innere Reibung des Blutes verringert wird. Bei allen Stauungszuständen im Cirkulationssystem, die durch Veränderungen am Herzen oder an der Lunge be-

dingt sind und auf einer Erlahmung der Muskelkraft des Herzens beruhen, kommt diese blutverdünnende Wirkung des Aderlasses in deutlichster Weise zur Geltung.

Man hat neuerdings versucht, nach dem Vorgange der Physiologen diese innere Reibung oder „Viskosität“ des Blutes auch am Krankenbette durch direkte Messung zu bestimmen, und Hirsch und Beck haben einen für klinische Zwecke brauchbaren Apparat zur Messung der Viskosität angegeben. Die von diesen Autoren, sowie von Jacobi, ferner von Schreiber und Hagenberg mitgeteilten Untersuchungsergebnisse bringen in Bezug auf die Veränderungen des Blutes nach Aderlässen lediglich eine Bestätigung der altbekannten Thatsache, dafs durch die Verdünnung des Blutes die innere Reibung vermindert und der Blutumlauf erleichtert wird.

3. Mit diesen Änderungen Hand in Hand geht eine Verstärkung der Urinsekretion, die zum Teil auf die Wasserzunahme im Blute, zum Teil auf die Verbesserung der Blutzirkulation zurückzuführen ist.

4. Bei dem Übertritt von Flüssigkeiten in das Blut ist zu berücksichtigen, dafs die Gewebsflüssigkeiten anscheinend in erster Linie von solchen Geweben aus einströmen, wo überschüssige Mengen von Flüssigkeit angehäuft sind, und wir können uns hieraus das oft so frappante Zurückgehen eines Lungenödems bei Pneumonie etc. nach einem Aderlasse erklären. Nicht minder wichtig ist diese Wirkung auf in den Geweben angehäufte Giftstoffe, die bei urämischen Zuständen durch den Aderlafs in die Blutbahn eingeschwemmt und durch den Urin ausgeschieden werden, wobei durch eine reichliche Infusion von Kochsalzwasser die Ausscheidung ganz unzweifelhaft wesentlich befördert wird.

5. Die anregende Wirkung des Aderlasses auf die regenerative Thätigkeit des Knochenmarkes ist ebenfalls zu therapeutischen Zwecken z. B. bei Chlorose erprobt worden.

Anämien durch chronische Blutverluste.

Gegenüber den zumeist vorübergehenden Zuständen von Blutarmut nach einmaligen stärkeren Blutverlusten nehmen die Anämien nach kleineren wiederholten oder längere Zeit hindurch kontinuierlich fortgesetzten Blutungen eine wesentlich verschiedene Stellung ein.

Solche Blutungen können nach aufsen zu Tage treten bei recidivierendem Nasenbluten, Hämoptöe, bei Haut- und Schleimhautblutungen infolge von Hämophilie oder hämorrhagischer Diathese, bei verschiedenen Uterinleiden, bei Hämorrhoiden u. s. w., oder sie können an der Oberfläche der Schleimhaut der grofsen serösen Höhlen und aus ulcerativen oder neoplastischen Veränderungen an irgend einem

Teile des Intestinaltractus stammen und daher lange Zeit hindurch unerkannt bleiben. Einen ähnlichen Einfluſs können aber auch wiederholte operative Eingriffe, die mit Blutverlust verbunden sind, ausüben, und auch bei den fortgesetzten Blutentziehungen, welche eine gröſsere Zahl von Anchylostomen durch Ansaugen in der Duodenalschleimhaut bewirken, beruht der anämisierende Einfluſs wenigstens zum Teil auf diesen protrahierten Blutverlusten.

Das Hauptmoment bei diesen ätiologischen Faktoren liegt in der Dauer ihrer Einwirkung. Kleine Blutverluste werden, wie wir sahen, von sonst gesunden Individuen schnell wieder ausgeglichen; wiederholen sich dieselben aber in kurzen Zwischenräumen eine gewisse Zeit hindurch, so wird die Blutneubildung insufficient, und es entwickelt sich ein Zustand chronischer Anämie.

Über das Maſs, bis zu welchem kleinere Blutverluste vom gesunden Menschen ertragen werden, ohne daſs die Blutmischung jenseits der physiologischen Grenze absinkt, lassen sich keine irgendwie sicheren Zahlenangaben machen. Denn erstens dürfte man selten in der Lage sein, auch nur annähernd die Quantität des ergossenen Blutes bei den erwähnten Individuen zu bestimmen; zweitens fehlt häufig genug ein sicherer Anhalt für den Beginn der Blutungen, und endlich kommt noch der im Spezialfall zumeist unkontrollierbare Einfluſs der Grundkrankheit auf die Zusammensetzung des Blutes hinzu. Denn selbst bei dem protrahierten Aderlaſs, welchen eine gröſsere Menge von Dochmien ihrem sonst gesunden Wirte bereitet, spielen wahrscheinlich noch andere schädigende Wirkungen neben dem Blutverluste eine Rolle.

Ganz unkontrollierbar ist natürlich der Einfluſs der Blutungen aus den Verdauungsorganen, welche in dieser Gruppe der Anämien der Frequenz nach einen breiten Raum einnehmen, und bei welchen weder der Beginn der Blutungen noch die Quantität des ergossenen Blutes irgendwie sicher zu bestimmen sind.

Daſs bei gesunden Individuen der Hämatopoësis eine erhebliche Kraft zuzusprechen ist, darf wohl aus den Tierversuchen Quincke's geschlossen werden, welcher Hunden im Verlaufe von 4—5 Monaten durch successive Blutentnahmen das Doppelte der gesamten Blutmenge entzog, die von den Tieren vollständig ersetzt wurde.

Die Veränderungen der Blutmischung bei dieser Gruppe der Anämie prägen sich in leicht verständlicher Weise nach drei Richtungen hin aus:

1. Der Eiweiſsgehalt des Blutes nimmt in beträchtlichem Maſse ab, nicht allein infolge von Verminderung der Zahl der roten

Blutkörperchen, sondern auch das Serum wird erheblich wasserreicher und trägt dadurch zur Verminderung des Gesamt-Eiweifsgehaltes bei. Man findet also bei der Untersuchung eines derartig anämischen Blutes Herabsetzungen des spezifischen Gewichtes oder der Trockensubstanz des Blutes sowie des isolierten Serum.

2. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist in verschieden starkem Mafse herabgesetzt, je nach der Dauer und der Schwere der Erkrankung. Der Hb-Gehalt der einzelnen roten Blutkörperchen kann dabei in leichteren Fällen ganz oder annähernd normal sein, in schwereren Fällen ist derselbe nicht nur im ganzen, sondern auch relativ herabgesetzt.

3. Bei den meisten einigermafsen ausgesprochenen Formen derartiger Anämien treten morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen auf, bestehend in Poikilocytose, Mikro- und Makrocytose. Polychromatophilie und vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen treten häufig auf.

Diese Form der Anämie repräsentiert diejenige Blutmischung, welche man am häufigsten unter dem Einflufs irgend einer schädigenden Einwirkung entstehen sieht, und wir werden ihr daher auch bei den verschiedensten Kapiteln bei der Besprechung solcher Krankheiten, welche zu Blutarmut führen, wieder begegnen. Ihre Entstehung ist bei chronischen Blutungen der Hauptsache nach auf den Eiweifsverlust zurückzuführen, welchen das Blut durch die wiederholten Verluste an seinem Bestande erleidet. Der Ersatz der roten Blutkörperchen kann bei längerer Dauer dieser Verluste nicht mehr durch Regeneration normaler Blutzellen gedeckt werden; dieselben erleiden morphologische Veränderungen und sind von subnormalem Hb-Gehalt, die Blutflüssigkeit aber, welche als Ersatz des verlorenen den Gefäfsen zuströmt, ist wasserreicher als das Blutplasma und vermag somit bei fortwährend erneuten Blutverlusten nur in ungenügender Konzentration das Blutvolumen wieder herzustellen. Ganz sicher dürfte endlich die mangelhafte Blutmischung auch zu einer ungenügenden Ernährung der blutbildenden Organe führen und die Produktion neuer roter Blutkörperchen an Zahl und Qualität beeinträchtigen.

Diese Anämien nun können längere Zeit hindurch in mittlerer Schwere bestehen und nach Beseitigung der kausalen Schädigung, also nach dem Aufhören der Blutverluste, in Heilung übergehen. In manchen Fällen jedoch entwickelt sich aus derartigen chronischen Blutungen ein schwereres Krankheitsbild. Es scheint, als ob durch die fortgesetzte quantitativ und qualitativ ungenügende Blutneubildung die Fähigkeit für normale Regeneration desselben verloren gehen kann, und man sieht daher im Anschlufs an protrahierte Blutungen jene

Formen schwerster Anämien auftreten, welche in meist sehr chronischem Verlaufe wohl temporäre Besserungen, aber im allgemeinen doch fortschreitende Degeneration des Blutes zeigen, zu schwersten Schädigungen des ganzen Organismus und zum exitus letalis führen können.

Man mufs bei dem Versagen aller diätetischen und medikamentösen Therapie in solchen Fällen annehmen, dafs die unvollkommene Neubildung, in welcher die blutbildenden Organe durch längere Zeit hindurch beharrt haben, zu einer krankhaften Richtung in dieser Thätigkeit geführt haben, welche später trotz aller Therapie persistiert, ähnlich wie wir es von anderen fehlerhaften Richtungen des Stoffwechsels (Fettsucht, Diabetes etc.) annehmen.

Leukocyten. Das Verhalten der Leukocyten ist in den verschiedenen Stadien wechselnd. Man findet bei Kranken, deren Anämie infolge wiederholter Blutungen erst jüngeren Datums ist, häufig Vermehrung der Leukocyten, und zwar der neutrophilen Formen, meist in geringer Stärke. In den späteren Stadien schwerer Anämien, wenn sich die Zeichen hochgradiger Degeneration im Blute bemerkbar machen, sind die Leukocyten zumeist spärlich, in subnormalen Zahlen vorhanden, Remissionen im ganzen Krankheitsbilde bringen hier Schwankungen hervor, auf welche beim Kapitel der schweren primären Anämien näher eingegangen ist.

Regeneration. Wenn sich infolge wiederholter Blutungen ein einigermafsen schwerer Zustand von Anämie entwickelt hat, so erfolgt die Regeneration des Blutes stets beträchtlich langsamer als nach einmaligem, wenn auch schwerem Blutverlust. Auch hier ist die Regeneration an die allgemeinen konstitutionellen Verhältnisse gebunden. Eine wichtige Rolle spielt die Nahrungsaufnahme und Assimilationsfähigkeit für die Nährstoffe, und in letzter Instanz hängt die Möglichkeit der Regeneration und die Zeitdauer bis zum Eintritt der Wiederherstellung naturgemäfs von dem die Blutungen veranlassenden Grundleiden ab.

Im allgemeinen läfst sich bezüglich der völligen Wiederherstellung der Blutmischung so viel sagen, dafs die Chancen für dieselbe um so ungünstiger werden, je länger der anämische Zustand besteht; und auch die Zeit, welche bis zum Eintritt dieser Ausgleichung nötig ist, verlängert sich mit der Dauer der Erkrankung.

Einige Beispiele eigener Beobachtung, welche gleichzeitig die Beschaffenheit des Blutes auf der Höhe der Erkrankung deutlich illustrieren, zeigen die Verhältnisse desselben während der Regenerationsperiode.

1. Ein 25 Jahre altes Dienstmädchen K. von kräftiger Statur, reichlichem Fettpolster, litt seit längerer Zeit an Magenblutungen infolge von ulcus ventriculi. Irgend eine Komplikation lag nicht vor; die Behandlung wurde wesentlich mit Eisenchlorid und Milchdiät geführt. Die im Anfang bestehenden deutlichen Zeichen von Anämie, Blässe, Herz- und Gefäfsgeräusche u. s. w. besserten sich im Laufe der Behandlung. Die Untersuchung ergab:

Datum	Körpergewicht Kilo	Rote Blutkörperchen Millionen	Weifse Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
18./11. 93:	56,5	2,075	4000	12,70 %	8,70 %
23./11. 93:	57,0	—	—	13,67 %	8,92 %
1./12. 93:	57,75	3,775	4350	14,62 %	9,44 %
8./12. 93:	59,25	—	—	14,88 %	9,58 %
12./12. 93:	59,50	3,8	5000	15,59 %	9,81 %

Die Patientin verliefs hier aus äufseren Gründen die Klinik. Sie hatte im Zeitraum von etwas über drei Wochen drei Kilo an Körpergewicht, 1,725 Millionen rote Blutkörperchen und fast 3 % an Trockensubstanz des Blutes zugenommen, und zwar ergab die Untersuchung des Serum, dafs der Eiweifsgehalt desselben um 1 % gestiegen war, mithin einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtzunahme an fester Substanz hatte. Gleichzeitig liefs sich hieraus durch approximative Schätzung entnehmen, dafs mit den so zahlreich neu gebildeten roten Blutkörperchen der Hb-Gehalt des Blutes anscheinend nicht völlig Schritt gehalten hatte.

2. Das 17 Jahre alte Dienstmädchen D. litt an schwerer Anämie infolge von ulcus ventriculi.

Datum	Körpergewicht Kilo	Rote Blutkörperchen Millionen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
Am 19./1. 94 zeigte sie:	51,13	3,85	13,6 %	8,34 %
„ 25./1. 94 „ „	52,4	3,7	14,75 %	9,23 %
„ 30./1. 94 „ „	53,2	3,5	14,07 %	8,83 %
„ 6./2. 94 „ „	53,9	4,2	15,27 %	8,45 %
„ 14./2. 94 „ „	54,2	4,3	16,8 %	9,76 %
„ 21./2. 94 „ „	55,2	4,7	18,15 %	9,73 %

Diese Kranke zeigte also im Beginne eine sehr erhebliche Verminderung des Gesamteiweifsgehaltes bei relativ nicht so starker Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, und das Serum war in seiner Konzentration um 2 % herabgesetzt. Bei dem sehr schnell und günstig verlaufenden Falle stieg mit der Verbesserung der allgemeinen Ernährungsverhältnisse, die sich in dem stetig zunehmenden Körpergewichte ausdrückte, der Eiweifsgehalt des Gesamtblutes mit einer kurzen Unterbrechung stetig an, und zwar in stärkerem Grade, als man nach dem Anwachsen der Zahl der roten Blutkörperchen hätte vermuten sollen. Gleichzeitig nahm das Serum zwar nicht ganz stetig, aber doch im ganzen um 1,4 % an festen Bestandteilen zu.

3. Die 30 Jahre alte Frau B. litt seit einigen Wochen an Magenschmerzen mit wiederholtem Blutbrechen; sie war sehr blafs und wies die Symptome eines Ulcus ventriculi, ohne bemerkenswerte Komplikationen auf. Sie zeigte:

Datum	Körpergewicht Kilo	Rote Blutkörperchen Millionen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
am 9./5. 94:	64,5	2,7	16,37 %	8,29 %
„ 12./5. 94:	—	3,9	—	—
„ 15./5. 94:	67,7	4,6	—	—
„ 18./5. 94:	—	4,8	—	—
„ 22./5. 94:	—	4,2	—	—
„ 24./5. 94:	70,5	4,9	19,0 %	10,08 %

Auch bei dieser Frau bestand eine hochgradige Herabsetzung des Eiweifsgehalts des Blutes und des Serum mit starker Oligocythämie; es fanden sich reichlich Poikilocyten und Mikrocyten. Die Regeneration erfolgte hier in einer verhältnismäfsig schnellen Weise derart, dafs nach zwei Wochen die Zahl der roten Blutkörperchen um mehr als 2 Millionen zugenommen hatte und der Trockenrückstand des Blutes um 2,6 % gestiegen war. Auch hier zeigte sich eine besonders starke Zunahme des Serum-Trockenrückstandes um 1,7 %; und auch aus den prozentischen Zahlen dieses Beispiels geht hervor, dafs der Hb-Gehalt nicht proportional mit der Zahl der roten Blutkörperchen angestiegen war. Jedenfalls steht bei dieser Kranken die beträchtliche Zunahme des Körpergewichts (12 Pfund) mit der Verbesserung der Blutmischung in engem Zusammenhange, da sie in der sichersten Weise eine mehr als reichliche Resorption und Assimilation der Nährstoffe anzeigt.

Allerdings liefert die Zunahme des Körpergewichts, wie aus späteren Beispielen ersichtlich, durchaus keinen sicheren Anhaltspunkt für die Aufbesserung der Blutmischung, denn erstens kann es sich bei der Gewichtszunahme lediglich um Aufspeicherung von Fett handeln, und zweitens wird auch bei nachweisbar reichlicher Stickstoffretention im Körper das Blut keineswegs immer des neu gewonnenen Eiweifses teilhaftig. Man kann daher keinesfalls aus der Zunahme des Körpergewichtes an und für sich bei derartigen Zuständen ohne weiteres Rückschlüsse auf die Verbesserung der Blutbeschaffenheit ziehen.

2. Die Entstehung von Anämien durch Blutgifte.

Wie wir bei der Besprechung der Physiologie der roten Blutkörperchen sehen, hat jede dieser Zellen eine gewisse mittlere Lebensdauer, und unablässig findet ein Zerfall der verbrauchten Zellen in der Leber statt, deren Umwandlungsprodukte zum Teil mit der Galle ausgeschieden werden.

Es ist nun ohne weiteres klar, dafs, wenn durch Einwirkung schädlicher Stoffe eine mehr als normale Menge von roten Zellen zu Grunde

geht, ein Defizit in der Gesamtzahl dieser Zellen in der Zirkulation, d. h. eine Anämie eintreten mufs.

In der Wirklichkeit liegen allerdings diese Verhältnisse nicht so einfach, denn der gesunde Organismus verfügt über eine so erhebliche Reserve von roten Blutkörperchen im Knochenmarke, dafs eine vorübergehende mäfsige Steigerung des Blutkörperchenzerfalls alsbald durch vermehrte Einfuhr von neuen Zellen ausgeglichen wird und somit keine Veränderung der Blutzusammensetzung bewirkt.

In der Pathologie spielen daher die Blutgifte nur dann eine wichtige Rolle, wenn sie entweder bei einmaliger oder doch kurze Zeit dauernder Einwirkung eine grofse Intensität der Giftwirkung entfalten, oder wenn sie bei geringer Intensität längere Zeit hindurch ihre deletäre Wirkung auf die Blutzellen ausüben.

Dafs eine einmalige Vergiftung z. B. mit Kalichloricum eine enorme Zerstörung von Blutzellen und eine schwere Oligocythämie erzeugt, ist ohne weiteres verständlich, wir werden die Blutgifte dieser Art im Zusammenhange später (Kap. XVII) besprechen.

Für die Ätiologie der Anämien handelt es sich aber weniger um die verhältnismäfsig seltenen Fälle von einmaliger Einwirkung der bekannten schweren Blutgifte, als um Schädigungen der Blutzellen durch Gifte, welche zum Teil im Körper selbst produziert werden und weniger durch ihre Toxicität, als durch die Dauer ihrer Wirkung gefährlich werden.

Zuerst von Silbermann (1886), später von Stadelmann, Heinz, Ehrlich, Bignami, Dionisi, W. Hunter, Schaumann, Tallquist u. a. wurde gezeigt, dafs durch andauernde Einwirkung von Blutgiften bei Tieren schwere anämische Zustände erzeugt werden, die manche Ähnlichkeit mit den schweren Anämien des Menschen haben können, und es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, dafs Gifte im weitesten Sinne des Wortes die allerwichtigste Rolle bei der Entstehung der Anämien spielen.

Wie wir bei den speziellen Besprechungen der einzelnen Organ-Erkrankungen sehen werden, spielen Blutgifte bei folgenden Krankheiten eine anämisierende Rolle:

1. bei vielen Infektionskrankheiten, (besonders Sepsis, Scharlach, Syphilis etc.),
2. bei chronischen Vergiftungen (mit Blei, Arsen, Quecksilber etc.),
3. bei der Anwesenheit von Darmschmarotzern (Bothriocephalus latus),

4. bei vermehrter Zersetzung des Darminhaltes und Koprostase,
5. bei bösartigen Geschwülsten.

Die Wirkungsweise der Blutgifte.

1. Können Giftstoffe, wenn sie in kleinen Dosen zur Wirksamkeit gelangen, die roten Blutkörperchen in der Zirkulation selbst intakt lassen, dagegen einen deletären Einfluſs dergestalt auf sie ausüben, daſs diese Zellen in der Leber, der Milz und dem Knochenmarke in vermehrtem Maſse zu Grunde gehen, ohne daſs es also zu einer direkten Lysis mit Austritt von Hämoglobin in das Plasma kommt. Bei manchen dieser Stoffe geht mit dieser Wirkung eine Veränderung des Hämoglobins, z. B. in Methämoglobin, vor sich. Diesen ersten Modus der Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen möchte ich als „plasmotrope“ Wirkung charakterisieren.

2. Können die Giftstoffe eine direkte Auflösung der roten Blutkörperchen in der Zirkulation mit Hämoglobinämie und ihren Folgeerscheinungen hervorrufen, ein Vorgang, den man als „Plasmolysis“ bezeichnet.

Viele, wenn nicht die meisten Blutgifte haben nun die Eigenschaft, in kleinen Mengen lediglich plasmotrope Wirkung zu entfalten, und können, wie z. B. Tallquist bei Pyrodin gezeigt hat, durch fortdauernde Einwirkung zu schwersten Anämien führen, ohne daſs bei richtiger Bemessung der Dosis eine wirkliche Plasmolysis im Blute selbst zustande kommt, und ähnlich verhält es sich mit sehr vielen anderen unserer bekanntesten Blutgifte, die in kleinen Dosen lediglich einen vermehrten Untergang der geschädigten Blutzellen in den erwähnten Organen und nur in gröſseren Dosen Hämoglobinämie mit ihren Folgen bewirken.

Es giebt aber auch rein plasmotrope Gifte, welche in den stärksten Dosen, soweit sie beim Menschen überhaupt zur Einwirkung gelangen, nicht zur Plasmolyse in der Blutbahn führen, sondern lediglich eine Degeneration des Protoplasma bewirken, welche zu vermehrtem Untergange der Zellen in den Organen führt.

Der Typus eines solchen, rein plasmotrop wirkenden Giftes ist das Blei, soweit das Blut des Menschen in Frage kommt, denn dieses Gift, welches schon in kleinen (medizinischen) Mengen zu körniger Degeneration der roten Blutkörperchen führt, bewirkt selbst in den schwersten Fällen von Bleivergiftung, wenn ein enormer Prozentsatz von roten Blutzellen ergriffen ist, keine Plasmolyse im cirkulierenden Blute, sondern lediglich einen vermehrten Untergang der veränderten roten Blutzellen in den Organen.

Die Gifte selbst sind zum gröfsten Teile ihrer chemischen Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannt. Bei den Infektionskrankheiten sind es die Stoffwechselprodukte der Bakterien, bei Bothriocephalus - Infektion ebenfalls die Stoffwechselprodukte dieses Schmarotzers, bei intestinaler Infektion die aus den Ingestis, speziell den Eiweifsstoffen durch Bakterien abgespaltenen Ptomaïne, von denen einige genauer studiert sind. Ganz unbekannt dagegen sind z. Z. noch die deletären Produkte bösartiger Tumoren, die man lediglich aus ihrer Wirksamkeit erschliefsen kann.

Manche dieser Gifte sind lediglich Blutgifte, d. h. schädigen nur die Blutzellen, ohne die anderen Organe anzugreifen, andere Gifte wiederum können neben der Zerstörung der Blutzellen eine Erhöhung des Eiweifszerfalles im ganzen bewirken, drittens giebt es Krankheiten, bei denen die äufsersten Grade von Kachexie zustande kommen, ohne dafs die geringsten Spuren von deletärer Einwirkung auf die Blutzellen zu konstatieren sind.

Einen der interessantesten Typen dieses wechselvollen Verhaltens repräsentiert das Carcinom, bei dem wir alle drei verschiedenen Formen der Giftwirkung beobachten können, denn es giebt erstens Krebskranke, bei denen in ganz auffälliger Weise in erster Linie die roten Blutkörperchen der Degeneration anheimfallen, und zwar zu einer Zeit, wo sonstige ausgeprägte Zeichen des vermehrten Eiweifszerfalles noch vollständig fehlen — Fälle, die nebenbei der Diagnose häufig die gröfsten Schwierigkeiten bereiten.

Es giebt zweitens Krebskranke, bei denen die protoplasmazerstörende Wirkung sich ganz parallel in deutlicher Anämie und allgemeiner Kachexie ausprägt, und wir finden drittens nicht selten Krebskranke in den höchsten Graden des Marasmus, deren Blutbeschaffenheit nur in ganz geringer Weise gelitten hat.

Ähnliche Beobachtungen über das verschiedene Verhalten des Blutes lassen sich bei allen anderen derartigen Giften machen. So haben z. B. Schaumann und Tallquist bei ihren interessanten Beobachtungen über die Giftwirkungen des Bothriocephalus latus gefunden, dafs zahlreiche Menschen lange Jahre hindurch den schädlichen Bandwurm beherbergen können, ohne anämisch zu werden, trotzdem diese Bandwürmer, wie sich experimentell nachweisen liefs, deutliche toxische Eigenschaften besafsen. Andere Träger dieses Wurmes dagegen erkrankten in ganz excessiver Weise an schwerer Anämie.

Ähnliche Beobachtungen konnten wir auch bei einem der häufigsten Blutgifte aus der anorganischen Chemie, nämlich dem Blei machen, das bei zahllosen Malern, Schriftsetzern und sonstigen Bleiarbeitern zur Resorption kommt, dabei immer eine gröfsere oder geringere Zahl von

roten Blutkörperchen degenerativ verändert, aber doch nur bei einem gewissen Prozentsatz zu einer wirklichen Verschlechterung der Blutmischung, d. h. zur Anämie führt.

Während man bei Krebskranken daran denken könnte, dafs diese verschiedene Wirksamkeit der Gifte auf das Blut in einer Verschiedenheit der Toxicität bei den einzelnen Fällen oder auf Verschiedenheiten in der Resorption der Gifte beruhen kann, so ist dies für die letzterwähnten Beispiele nicht denkbar, vielmehr mufs die Erklärung für das verschiedenartige Verhalten des Blutes auf die Resistenz der Blutkörperchen selbst bezogen werden.

Ebenso wie die Zusammensetzung des Blutes starke individuelle Verschiedenheiten aufweist, zeigt sich auch seine Widerstandsfähigkeit gegen Gifte aller Art individuell aufserordentlich verschieden, und gerade diese Eigentümlichkeit bildet eine wichtige Thatsache, welche uns bei allen Kapiteln der verschiedenen Formen von Anämie wieder begegnet. Wir beobachten, dafs Menschen anämisch werden durch Schädlichkeiten, welche eine grofse Menge von anderen Menschen ohne jede Schädigung ertragen, und es ergiebt sich daher die eigentümliche Thatsache, dafs z. B. perniciöse Anämien ganz vereinzelt auf Grund solcher Schädigungen auftreten können, welche allem Anscheine nach eine ziemlich weite Verbreitung haben, so dafs sich ganz von selbst bei derartigen Fällen die Frage aufdrängt, wie es gekommen ist, dafs gerade dieser eine Mensch so schwer erkrankt ist, während aller Wahrscheinlichkeit nach viele andere die gleiche Schädlichkeit ohne Alteration des Blutes ertragen.

Diese sehr naheliegende Frage spielt in der That in der Litteratur der Anämien eine grofse Rolle, und man hat infolgedessen manche zuverlässige Beobachtung über Giftwirkung auf das Blut aus dieser Erwägung in Zweifel gezogen. Meiner Ansicht nach sehr mit Unrecht, denn wir begegnen hier doch nur derselben Thatsache, welche in allen Gebieten der Pathologie anerkannt ist, dafs gleiche Schädlichkeiten individuell aufserordentlich verschiedenartig wirken, wobei ich nur an die aufserordentlich verschiedene Empfänglichkeit der Menschen gegenüber Infektionsstoffen zu erinnern brauche.

Wie man sich diese verschiedene Resistenz der Blutzellen gleichen Giften gegenüber nach ihrem eigentlichen Wesen erklären soll, ist sehr schwierig zu sagen.

Es liegt nahe, bei manchen dieser Gifte an eine Gewöhnung oder eine Immunisierung durch successive Verstärkung der resorbierten Giftmengen zu denken, und hierfür sprechen z. B. die Beobachtungen von Tallquist bei der Pyrodin-Vergiftung von Tieren, welche ergaben, dafs zur Erzielung von Blutdegeneration bei fortgesetzter Ver-

giftung eines und desselben Tieres nach kurzer Frist die anfänglich wirksamen toxischen Dosen unwirksam werden und nur durch eine Steigerung der Dosen eine weitere Wirkung erzielt wird.

Auf der anderen Seite mufs berücksichtigt werden, dafs es Blutgifte, z. B. bei den Infektionskrankheiten giebt, welche mit grofser Schnelligkeit zur Wirkung gelangen, ohne dafs eine Immunisierung hat stattfinden können, und trotzdem ist die Reaktion der Blutzellen bei den einzelnen Menschen aufserordentlich verschieden.

Bekannt ist ferner, dafs die Reaktion des menschlichen Blutes gegenüber Giften sehr verschieden ist von der des tierischen Blutes, und dafs wiederum die einzelnen Tierarten untereinander grofse Differenzen hierin zeigen.

Für die Praxis ist aber weniger die Frage von Wichtigkeit, wodurch eine Erhöhung der Resistenz der Blutzellen gegenüber den Giften zustande kommt, als die Frage, wodurch einzelne wenige Menschen eine so geringe Resistenz haben, dafs sie auf die Einwirkung gewisser weit verbreiteter Gifte mit einer auffällig schweren Anämie reagieren.

Beantworten läfst sich diese Frage einstweilen nicht, die Thatsache selbst aber ist eine der wichtigsten in der ganzen Lehre von den Anämien.

3. Entstehung von Anämien durch mangelhafte Ernährung oder gesteigerten Eiweifsverlust.

Es ist eine alltägliche Beobachtung, dafs Menschen, welche sich in ungenügender oder unzweckmäfsiger Weise ernähren, und dabei schwere Arbeit verrichten, ferner, dafs Menschen, welche infolge mechanischer Behinderung an den oberen Teilen des Verdauungsapparates in ihrer Ernährung leiden, und auch andere Kranke, die aus besonderen Gründen eine zu geringe Nahrung erhalten, anämisch werden, ohne dafs eins der vorher geschilderten direkt anämisierenden Prinzipien vorläge.

Trotz der Häufigkeit dieser Beobachtungen ist aber bis heute noch keine Übereinstimmung über die Entstehung dieser Anämien vorhanden, und ich habe daher versucht, durch Experimente neuerdings diese Frage nach gewissen Richtungen hin zu klären.

Das Blut bei absoluter Nahrungsentziehung.

Wir sind bei der Frage nach der Einwirkung von Nahrungsmangel auf die Zusammensetzung des Blutes vorwiegend auf die Resultate von Beobachtungen an verschiedenartigen Tieren angewiesen, deren Ergebnisse hier wie auf anderen Gebieten nur mit Vorsicht auf die menschliche Pathologie übertragen werden dürfen.

Die hauptsächliche Aufmerksamkeit der Untersucher hat sich seit langer Zeit auf die Veränderungen konzentriert, welche das Blut bei absolutem Nahrungsmangel mit oder ohne Aufnahme von Wasser erleidet. Von den früheren Untersuchern fanden Thakrah, Davy, Collard de Martigny bei hungernden Tieren eine Wasserabnahme des Blutes, und Magendie konstatierte mit zuverlässigen Methoden bei einer zu Tode hungernden, rotzkranken Stute, der alle 24 Stunden 6 Liter Wasser gereicht wurden, auf 1000 Teile Blut:

nach 6tägigem Hungern 178 Teile Trockensubstanz,
„ 8 „ „ 191 „ „
„ 15 „ „ 197 „ „
„ 17 „ „ 244 „ „

Ebenso fand Simon eine Zunahme der Blutdichte beim Hungern, und H. Nasse konstatierte in den ersten Hungertagen beim Hunde eine leichte Abnahme, später aber eine Zunahme der Cruormenge des Blutes, auch wenn die Wasseraufnahme nicht behindert war. Wurde das Wasser jedoch entzogen, so trat schon nach 3—4 Tagen eine Zunahme der Trockenrückstände des Serum ein.

In klarster Weise sind die Verhältnisse des Blutes bei totaler Nahrungsentziehung von Panum in seiner klassischen Arbeit über die Veränderungen des Blutes infolge von Inanition auseinandergesetzt worden. Von Valentin war der wichtige Satz aufgestellt, daſs die Natur eine gewisse unveränderliche Blutmenge festgesetzt habe, und daſs sie ihre Menge auch in den Zehrkrankheiten, wo fast keine Nahrung genossen werde, durch Aufnahme aus den Geweben behaupte. Diese Anschauung wurde von Panum, in Übereinstimmung mit Heidenhain, dahin modifiziert, daſs ein konstantes Verhältnis zwischen der Menge des Blutes und dem Körpergewicht bestehe, welches sich bei vollständiger Nahrungsentziehung nicht ändere.

Auch das relative Verhältnis der einzelnen Bestandteile des Blutes ändert sich nach Panum bei kompleter Inanition nicht auffällig, selbst wenn reichlich Wasser getrunken wird, das Blut nimmt vielmehr parallel dem Heruntergehen des Körpergewichtes allmählich an Menge ab, und nur das Serum zeigt eine erheblichere Abnahme der Trockensubstanz. Nach Panum hat man daher das Blut nicht als selbständiges Nährmaterial für die Organe, sondern nur als Transportmittel desselben aufzufassen, und nur ein gewisser Teil der im Serum enthaltenen Eiweiſsstoffe kann als eigentliches Ernährungsmaterial für die Organe betrachtet werden. Die anämische Blutbeschaffenheit tritt daher erst ein, wenn die Inanition beendet ist und die Regeneration des Blutes nicht gleichen Schritt mit der Zunahme der anderen Organe hält.

Auch Buntzen kommt zu dem Schlusse, dafs bei Inanition infolge von Nahrungsentziehung das Plasma des Blutes schneller zerstört wird, als die roten Blutkörperchen.

Diese Anschauungen Panums über die Veränderungen des Blutes bei Tieren unter dem Einflusse absoluten Nahrungsmangels fanden ihre volle Bestätigung durch die exakten Bestimmungen, welche Voit an den einzelnen Organen eines hungernden Tieres im Vergleich mit einem gesunden, von vornherein mit dem Hungertiere möglichst gleichartigen Tiere ausführte. Im Jahre 1866 berichtete Voit (1) über eine derartige Untersuchungsreihe an einer Katze und später (2) an einem Hunde, welcher nach 22tägigem Hungern im Vergleich mit dem gesunden 32% seines Blutgewichtes eingebüfst hatte, wobei jedoch die festen Bestandteile des Blutes von 18,11% auf 21,75% zugenommen hatten, und das Verhältnis des Blutgewichtes zu dem der Eingeweide und Muskeln annähernd das gleiche geblieben war.

Die späteren Untersuchungen von Herrmann und Groll ergaben bei Katzen und Hunden unter totaler Nahrungsentziehung eine Eindickung des Blutes und zwar ein verhältnismäfsig stärkeres Steigen des Hb-Gehaltes (nach Fleischl), als der Trockenrückstände und zeigen somit ebenfalls, dafs die andern festen Bestandteile des Blutes bei Inanition eher aufgezehrt werden, als das Hämoglobin. Ebenso fand Polétaew bei kompleter Inanition Vermehrung der roten Blutkörperchen bis zum Tode.

Es geht mithin aus allen diesen Tierversuchen hervor, dafs bei kompleter Inanition die Gesamtmenge des Blutes proportional der Körpergewichtsabnahme sinkt, das Blut mithin ebenfalls atrophisch wird, und dafs das Serum eine Abnahme des Eiweifsgehaltes bei Zunahme des Salzgehaltes (Nasse) zeigt. Dafs bei gleichzeitiger Wasserentziehung das Blut eingedickt wird, ist dabei leicht verständlich.

Lediglich die vielcitierte Mitteilung von Vierordt, nach welcher bei einem Murmeltier im Verlaufe des Winterschlafes die Zahl der roten Blutkörperchen von 7,748 Mill. auf 2,355 Mill. herunterging, steht, sofern man dieselbe überhaupt mit den anderweitigen Beobachtungen vergleichen kann, mit denselben im Widerspruche.

Die Blutuntersuchungen, welche an hungernden, sonst aber gesunden Menschen ausgeführt sind, betreffen vornehmlich die in den letzten Jahren von mehreren Seiten beobachteten Hungerkünstler und sind lediglich auf die Zahl der korpuskulären Elemente und des Hämoglobingehaltes (letzteres mittels colorimetrischer Apparate) ausgeführt.

Schon vorher beobachtete Senator (1) bei einer schlafsüchtigen Patientin, welche zeitweise unter fast vollständiger Nahrungsenthaltung

lebte, ein leichtes Ansteigen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes.

Zu ähnlichen Resultaten kamen Senator und Fr. Müller bei ihren Untersuchungen an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt, und zwar fanden sie bei letzterem

vor dem Hungerversuch	4,953 200 r. Bl.,	107 %	Hb.
am 2. Tage nach Beginn des Versuches	5,154 000 „ „	114 %	„
am 6. Hunger-(Schlufs-)tage	4,801 000 „ „	130 %	„
am 2. Efstage	4,812 000 „ „	114 %	„

Luciani beobachtete bei Succi während des Hungerns im allgemeinen ein leichtes Ansteigen der Zahl der roten Zellen mit ziemlich erheblichen täglichen Schwankungen, die auf die jeweilige Wasseraufnahme und dadurch bedingte Blutverdünnung zurückgeführt wurden. Das Hämoglobin (Fleischl) schlofs sich im allgemeinen dem Verhalten dieser Zahlen an, doch glaubt Luciani, dafs zeitweise ein gewisser Verlust von Hämoglobin ohne erhebliche Verminderung der Zahl eintrat. Auf das Verhalten der Leukocyten, welche nach den genannten Autoren während des Hungerns abnehmen, werden wir weiterhin zurückkommen.

Wie man sieht, stimmen die am Menschen in der absoluten Abstinenz von Nahrung erhaltenen Zahlen für gewisse Blutwerte gut mit denen im Tierexperiment gewonnenen überein.

Das Verhalten des Blutes nach Beendigung der absoluten Nahrungsentziehung.

Bei der Frage, ob durch Nahrungsentziehung eine wirkliche Anämie entstehe, haben sich die meisten Autoren damit begnügt, die im Vorstehenden mitgeteilten Thatsachen als abgeschlossene Werte zu betrachten und ihr Urteil dahin abzugeben, dafs, wie z. B. Ehrlich-Lazarus schreiben, „die akute völlige Nahrungsentziehung nicht imstande ist, eine Anämie zu erzeugen“, dafs vielmehr nur eine Atrophie des Gesamtblutes proportional der Atrophie aller anderen Gewebe eintrete.

Diese Ansicht ist nur für den einen Fall richtig, dafs die Abstinenz bis zum Tode fortgeführt wird, sie trifft aber keinesfalls für die viel häufigeren und wichtigeren Fälle zu, bei denen nach einigen Hungertagen wieder eine gemischte Nahrungszufuhr stattfindet.

Schon bei der Zufuhr von mäfsigen Mengen ist das Verhalten des Blutes nicht so gleichmäfsig, wie bei absoluter Abstinenz, vielmehr zeigen die nachfolgenden Zahlen von Tauszk, dafs unter dieser Modifikation beim Hungern eine deutliche Abnahme der roten Blutkörperchen im Beginne des Hungerns stattfindet.

Hier sei von diesen Arbeiten nur erwähnt, dafs nach v. Bunge eine ungenügende Menge von Fe in der Nahrung bei dem heranwachsenden Organismus die Entwickelung des Blutes in schwerer Weise schädigen kann, so dafs z. B. eine über das erste Lebensjahr fortgesetzte ausschliefsliche Ernährung des Kindes mit der sehr eisenarmen Milch zu anämischer Blutbeschaffenheit führt, eine Thatsache, die auch von Heubner und Monti bestätigt wird und für die wohl jeder aus seiner Praxis bestätigende Beispiele anführen kann.

Die merkwürdige Erscheinung, dafs ein Kind in den ersten 9 Monaten seines Lebens trotz der geringen Eisenmenge in der Milch den Aufbau seines Blutes zu leisten vermag, erklärt v. Bunge aus der von ihm gefundenen Thatsache, dafs der Neugeborene mit einer verhältnismäfsig grofsen Menge von Reserve-Eisen zur Welt kommt, die z. B. bei Tieren in der Leber das Fünffache an Eisen repräsentiert, gegenüber der Leber von Erwachsenen. Auch in den andern Organen ist der Eisengehalt beim Neugeborenen vermehrt.

Nach Ansicht von v. Bunge können auch bei jungen Individuen im späteren Alter, z. B. bei jungen Näherinnen, die sich vorzugsweise von sehr eisenarmer Kost, wie Milch, Kaffee, Weifsbrot ernähren, anämische Zustände eintreten.

Wenn man diesen Ansichten, die sich mit den Erfahrungen in der Praxis durchaus decken, nur beipflichten kann, so darf man aber andererseits die Bedeutung des Eisens auch nicht überschätzen und ganz summarisch jede Anämie, die sich infolge ungenügender Ernährung entwickelt, auf das Defizit an Eisen beziehen, wie dies z. B. Lazarus thut.

Alle Experimente bei Tieren und Beobachtungen bei Menschen über die anämisierende Wirkung bei Eisenmangel beziehen sich, sofern sie überhaupt mit den Verhältnissen des gewöhnlichen Lebens verglichen werden können, auf jugendliche Individuen, die zum Aufbau d. h. zur Neubildung von Blutzellen einer erhöhten Eisenzufuhr bedürfen, bei deren Mangel naturgemäfs eine zum übrigen Organwachstum proportionale Hämoglobinmenge sich nicht bilden kann, so dafs eine relative Hb-Armut (Oligochromämie) die ganz natürliche Folge des Eisenmangels ist.

Ganz anders dagegen verhält es sich bei Erwachsenen, deren Blutbildung abgeschlossen ist. Hier entwickelt sich infolge von Nahrungsmangel niemals in erster Linie eine Verarmung der Zellen an Hb, vielmehr eine Eiweifsverarmung im Serum, eine Verringerung der Zahl der Blutzellen und erst später zeigen die Zellen eine Verringerung an Hb. Berücksichtigt man ferner den äufserst geringen Tagesbedarf an Eisen, den ein erwachsener Organismus mit einer Gesamteisenmenge

von 2,4—3,2 g (nach v. Bunge) hat, und der sich nur nach wenig Milligrammen beziffern kann, so ist von vornherein bei der Unterernährung unserer arbeitenden Bevölkerung die Entstehung infolge von Eisenmangel ausgeschlossen, da in deren Hauptnahrungsmitteln, wie Roggenbrot (häufig mit Kleie) Kartoffeln und gewissen Hülsenfrüchten eine vollkommen genügende Eisenmenge vorhanden ist, um den täglichen minimalen Verlust an Fe zu decken.

Wie gering thatsächlich die Rolle des Eisens bei diesen Anämien ist, kann man schliefslich aus der Unwirksamkeit der medikamentösen Eisengaben bei Anämien im erwachsenen Alter ersehen.

Einflufs vermehrter Eiweifs-Ausscheidung auf das Blut.

Die Frage, ob eine längere Zeit hindurch fortgesetzte Steigerung der Ausscheidung stickstoffhaltiger Produkte in ähnlicher Weise auf das Blut wirkt, wie ein dauerndes Defizit von Eiweifs in der Nahrung, ist schwierig zu beantworten, weil bei den meisten Krankheiten, die mit gesteigertem Eiweifszerfall einhergehen, sonstige schädliche Einflüsse mitwirken, die meistens toxischer Natur und daher an und für sich im stande sind, anämisierend zu wirken.

Nach den Beobachtungen über den Wiederersatz der im Hungern verlorenen Substanzen ist es sehr wahrscheinlich, dafs auch bei gesteigertem Gewebszerfall in den Organen das Blut in unmittelbare Mitleidenschaft gezogen wird und Ersatzmaterial aus dem Plasma an die Gewebe abgiebt.

Direkt bewiesen ist diese Annahme nicht, doch kann ich hierbei auf die Verhältnisse hinweisen, welche sich bei chronischer Dysenterie im Darme abspielen, wenn der Ulcerationsprozefs keine aktive Rolle mehr spielt, sondern wesentlich die abnormen Sekretionsverhältnisse in dem auf weite Strecken seiner Schleimhaut beraubten Darme die Blutmischung beeinflussen.

Es findet sich hier, wie zuerst C. Schmidt gezeigt hat und wie ich in eigenen Stoffwechseluntersuchungen (s. bei Ruhr) bestätigen konnte, eine starke Transsudation von eiweifshaltiger Flüssigkeit nach dem Darme statt, die nicht auf Produktion von Eiter beruht, und es entwickelt sich infolgedessen ein hoher Grad von Hydrämie, ohne dafs die roten Zellen direkt geschädigt würden.

Es scheint somit eine Steigerung der Eiweifs-Ausscheidung in derselben Weise zunächst das Blutserum zu schädigen, wie ein Defizit in der Eiweifs-Zufuhr.

4. Entstehung von Anämien durch Atrophie des Gesamtblutes.

Bei verschiedenen Krankheiten begegnen wir einem eigentümlichen Verhalten des Blutes, welches darin besteht, dafs bei deutlicher, manchmal geradezu extremer Blässe des ganzen Körpers eine Veränderung im einzelnen Blutstropfen weder an den Zellen, noch in der sonstigen Zusammensetzung nachweisbar ist. Es sind dies Krankheiten, welche mit allgemeiner Kachexie einhergehen, aber allem Anscheine nach keine direkten Blutgifte produzieren. Bei solchen Krankheiten können Einflüsse wirksam sein, welche einer hydrämischen Entwickelung entgegenwirken dadurch, dafs Flüssigkeit dauernd aus dem Blute an die Gewebe abgegeben wird, wie das z. B. beim Hungern infolge der Wasserverarmung der Gewebe stattfindet. Hierdurch erhält das Blut, welches sonst bei allen marantischen Zuständen mit Abnahme der Zellen und Zunahme des Wassergehaltes beteiligt ist, eine unnatürlich hohe Konzentration, ebenso wie das Blut beim Hungern unnatürlich wasserarm ist.

Trotzdem sind diese Kranken im wahren Sinne des Wortes anämisch, denn es fliefsen, wie man sich schon bei einer Incision in die Haut des Lebenden, noch viel mehr aber bei Durchschneidung der Organe bei der Sektion überzeugen kann, aus den Geweben so spärliche Blutstropfen heraus, dafs hier an einer Abnahme des Gesamtblutes, einer „Atrophie“ des Blutes nicht gezweifelt werden kann.

Ob diese Atrophie des Blutes ganz proportional der Atrophie der andern Organe erfolgt, ist natürlich nicht zu entscheiden, es ist auch ganz nebensächlich, da sich dieses Blut in einem künstlich konzentrierten Zustande befindet, welcher sofort in eine deutliche Hydrämie übergeht, wenn die Einflüsse aufhören, welche zur Eindichtung des Blutes führen. Bei Besprechung der Tuberkulose und der Addison'schen Krankheit werden wir auf diese Verhältnisse zurückkommen.

5. Entstehung von Anämien durch hygienische Schädlichkeiten verschiedener Natur.

Es ist eine alltägliche Beobachtung, dafs Menschen, die ihr Leben vorzugsweise in der Zimmerluft zubringen, womit gleichzeitig fast immer eine geringere Thätigkeit der Gesamtmuskulatur verbunden ist, eine allgemeine Blässe der Haut zeigen, die besonders auffällig wird, wenn man derartige Menschen mit solchen vergleicht, die tagsüber im Freien beschäftigt sind, dabei ihre Muskulatur stark in Anspruch nehmen und eine lebhafte Rotfärbung der unbedeckten Haut zeigen.

Man braucht indes zu dieser Vergleichung keineswegs zwei ver-

schiedene Menschen zu nehmen, sondern kann an einem und demselben Individuum die blasse „Stubenfarbe“ einer gesunden Rotfärbung weichen sehen, wenn die gewohnte Zimmerluft mit einem längeren Aufenthalt im Freien und körperlichen Übungen vertauscht wird. Nur eine Minderzahl behält auch dann ihre habituelle Blässe der Haut.

Unzweifelhaft ist diese blasse Hautfarbe keineswegs ein Zeichen von wirklicher Anämie, sondern sie hängt lediglich mit einer geringeren Durchblutung der peripherischen Gefäſse in der Haut zusammen, denen in der Stubenluft die Reizwirkung der frischen Luft, des Windes, des Wechsels von Wärme und Kälte fehlt, die beim Aufenthalt im Freien einen fortwährenden Wechsel in der Blutzufuhr zum Ausgleich der Temperaturdifferenzen bedingt.

Es handelt sich hierbei also lediglich um Anomalien in der Verteilung des Blutes in den verschiedenen Gefäſsprovinzen, nicht um Anomalien in der Zusammensetzung des Blutes.

Andererseits aber ist nicht in Abrede zu stellen, daſs besonders bei jugendlichen Individuen, die in schlecht belichteten, schlecht erwärmten und schlecht ventilierten, häufig dabei feuchten Wohnungen leben und aufwachsen, eine wirkliche Anämie sich entwickelt, die anscheinend auf diese hygienischen Schädlichkeiten zurückzuführen ist.

Einfluſs chemischer Veränderungen der Luft.

Die Frage, wie diese Anämien infolge schlechter Wohnungsverhältnisse zu erklären sind, ist sehr schwierig zu beantworten.

Es liegt am nächsten, daran zu denken, daſs irgend welche chemischen Schädlichkeiten in der verdorbenen Luft dumpfiger Wohnungen und staubiger Fabrikräume einen deletären Einfluſs auf die Blutbildung ausüben, und thatsächlich dürften in manchen Fabrikbetrieben die zur Entwickelung kommenden Staubsorten und Gase als direkte anämiesierende Prinzipien anzusehen sein.

Nach Labadie-Lagrave ist es der Mangel an Sauerstoff und die Überladung der Luft mit Kohlensäure, welche bei den in Städten gedrängt zusammen wohnenden Menschen die Anämie bewirkt. Die O-Spannung sinkt in schlecht ventilierten Räumen und die Dekarbonisation des Blutes wird infolgedessen gestört, so daſs man nach diesem Autor unter den gewöhnlichen Verhältnissen der Groſsstadt nicht nötig hat, noch besondere, in der Luft enthaltene Gifte zur Erklärung der anämischen Blutbeschaffenheit zu suchen.

Man könnte aber auch annehmen, daſs Licht und Luft auf die Hämoglobinbildung einen anregenden Einfluſs ausüben, ebenso wie die Bildung des Chlorophylls der Pflanzen von der Einwirkung des Lichtes abhängt; haben doch die neueren Untersuchungen nahe chemische Be-

ziehungen zwischen diesen beiden, für das Leben der Tier- und Pflanzenwelt so wichtigen Stoffe ergeben.

Einflufs des Lichtes auf das Blut. Die arktische Winternacht.

Von der eben erwähnten Überlegung ausgehend, dafs das Sonnenlicht einen direkten Einflufs auf die Bildung des Hämoglobins haben könne, habe ich vor einigen Jahren (1898) Herrn Dr. Schönenberger aufgefordert, diese Frage an der Hand der Litteratur durch eigene Experimente zu erforschen, und es fand sich hierbei zunächst die überraschende Thatsache, dafs eine überaus grofse Zahl von Einzelarbeiten über den Einflufs des Lichtes auf den tierischen Organismus in der ganzen Litteratur verstreut vorhanden ist, deren Summe sich auf mehrere Hundert erstreckt, so dafs sich Schönenberger schon durch die Zusammenstellung dieses weit verstreuten Materials ein grofses Verdienst erworben hat.

Da es sich hier nur um den Einflufs des Lichtes auf das Blut handelt, so erwähne ich, dafs Schönenberger für seine Studien zunächst solche Beobachtungen benutzte, bei welchen Menschen und Tiere längere Zeit hindurch unter völligem Abschlufs des Sonnenlichtes gelebt hatten.

Hierbei fanden sich nun folgende interessante Beobachtungen über Reisende in den Polargegenden, welche zeigen, wie vorsichtig man bei der Ableitung mancher Krankheitszustände von äufseren Einflüssen sein mufs. So schreibt Rubner in seinem Lehrbuche der Hygiene 1895. S. 123: „Erst mit dem Beginn der Polarnacht wankt die Gesundheit. Schläfrigkeit und Abneigung gegen Bewegung befallen die einen, Schlaflosigkeit und Gemütsdepression die andern. Alle zusammen aber leiden an anämischen Zuständen, blafs-grüngelbliche Verfärbung der Haut tritt ein. Keine Beobachtung könnte mehr, wie jene an den Polarreisenden, deutlicher den Anteil, den das Sonnenlicht an unserem Wohlergehen nimmt, erweisen. Die frische, reine Luft, an der es wahrlich den Nordpolfahrern nicht zu fehlen pflegt, reicht allein zur Erhaltung der Gesundheit nicht aus.“ Ähnlich äufsert sich auch Flügge in seinem Grundrifs der Hygiene.

Dieser früheren Auffassung gegenüber hat aber die Nansen'sche Expedition ergeben, dafs nicht die geringste Verschlechterung der Blutmischung in der mehrmonatlichen arktischen Nacht zustande kommt, sofern die Ernährung durch eine gute Proviantierung gesundheitsmäfsig geleistet wird, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dafs die Anämien und Kachexien der früheren Polarfahrer lediglich skorbutische Erscheinungen infolge der schlechten Ernährung gewesen sind. (Vgl. später bei Skorbut.)

Schönenberger wandte sich ferner an verschiedene Bergwerke mit der Bitte um Auskunft über das Verhalten der dort beschäftigten Pferde und erfuhr von 10 Veterinär-Ärzten verschiedener Gruben, daſs Pferde, welche 10—24 Jahre ununterbrochen in den Bergwerken unter völligem Ausschluſs des Tageslichtes ihre Arbeit leisten, niemals anämische oder sonstige Erkrankungen zeigen, die auf den Mangel des Tageslichtes zu beziehen sind.

Eigene Untersuchungen stellte Schönenberger unter meiner Leitung an Kaninchen an, welche teils in völliger Dunkelheit gehalten wurden, teils eine Gipsmaske vor den Augen erhielten, da von einigen Autoren der wesentlichste Einfluſs des Lichtes in seiner Wirkung auf das Auge gesehen wird. Das Resultat dieser Versuche war, daſs nach 30—40 tägigem Aufenthalte in der Dunkelheit oder nach Ausschaltung der Augenbeleuchtung eine mäſsige Zunahme an Zellen und festen Substanzen im Blute auftrat, welche wahrscheinlich auf eine Verarmung des Blutes an Wasser zurückzuführen war, da das Serum am Ende der Versuche stets eine recht beträchtliche Eindickung zeigte.

Wir haben in diesen Versuchen keine abschlieſsenden Resultate gesehen, vielmehr dürfte es sich sehr empfehlen, dieselben in gut eingerichteten physiologischen Laboratorien weiter zu verfolgen und dabei die Ernährung der Tiere genau zu kontrollieren.

Auf Grund all dieser Beobachtungen an Menschen und Tieren kommt Schönenberger zu dem berechtigten Schlusse, daſs der erwachsene Organismus den Abschluſs des Sonnenlichtes lange Zeit ohne Schaden für seine Blutbildung ertragen kann.

Ganz anders aber verhält es sich mit der Einwirkung des Sonnenlichtes auf die sich entwickelnde einzelne Zelle, wie auf den ganzen Organismus, denn es kann aus den zahlreichen von Schöneberger zitierten Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, daſs bei Mangel des Sonnenlichtes die Entwickelung des Blutes, wie des ganzen Körpers bei heranwachsenden Individuen in mangelhafter und verzögerter Weise vor sich geht.

Einzelne Autoren, wie Deichler, führen auf die dunkle Kleidung der jungen Mädchen, die sie anlegen, wenn sie die Schulzeit beendigt haben, die Entwickelung anämischer Zustände zurück.

Es zeigt sich hier bei dem Einflusse des Lichtes dieselbe Erscheinung wie beim Eisen, dessen ungenügende Zufuhr ebenfalls lediglich den heranwachsenden Organismus schädigt, während Erwachsene mit abgeschlossener Ausbildung des Knochenmarkes im hohen Maſse gegen Mangel an Fe unempfindlich sind.

Einfluſs hoher und wechselnder Temperaturen auf das Blut. Das Tropenklima.

Von allen Tropenärzten wird berichtet, daſs ein groſser Teil der Europäer, welche längere Zeit in tropischen Gegenden leben, die Zeichen

einer mehr oder weniger hochgradigen Anämie darbietet, und man spricht deshalb von einer, durch das heiſse Klima bedingten „Tropen-Anämie“.

Zu diesen Anämien sind nicht diejenigen Fälle zu rechnen, welche infolge von Malaria-, Filaria-, Ankylostomum- oder Dysenterie-Infektion entstehen, sondern nur solche Anämien, welche ohne nachweisbare Infektion bei sonst gesunden Europäern infolge der klimatischen Einflüsse auftreten.

Diese Anämien werden in verschiedener Weise gedeutet, und zwar halten A. Plehn und Scheube sie nur für scheinbare Anämien, da die Blässe der Haut lediglich davon herrühre, daſs viele Europäer mit groſser Sorgfalt die direkte Einwirkung des Sonnenlichtes meiden. Van der Scheer glaubt, daſs sich das Blut der Europäer in den Tropen in den groſsen Bauchgefäſsen ansammle und daher die Hautgefäſse mangelhaft durchblutet seien.

Exakte Blutuntersuchungen von Eykmann, Grijns, Glogner und Marestang ergaben, daſs das Blut bei solchen Europäern, welche durch längeren Aufenthalt im tropischen Klima auffällig blaſs geworden waren, weder eine nennenswerte Einbuſse an roten Zellen, noch an Hämoglobin, noch an Eiweiſs zeigte, so daſs man nach diesen Befunden am ehesten an eine Reduktion der Gesamtmenge des Blutes, eine Oligaemia vera, denken möchte, wie wir sie bei chronischen konsumierenden Krankheiten, z. B. der chronischen Lungentuberkulose finden.

In eine neue Phase ist diese Frage gerückt durch Untersuchungen, welche vor kurzem von A. Plehn in Kamerun an Europäern angestellt wurden und ergaben, daſs ohne jede manifeste Infektion schon kurze Zeit nach der Ankunft im dortigen Klima sich eine erhebliche Verarmung des Blutes an Hämoglobin bemerkbar machte. Plehn fand bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes dieser Menschen in zahlreichen roten Blutkörperchen basophil sich färbende Körnchen von spärlicher Zahl (ca. 8—10 in der einzelnen Zelle), von welchen nicht selten die bekannte kleine Ringbildung ausging, die bei den tropischen Malariaformen so häufig den Blutparasiten anzeigt.

Plehn schloſs aus seinen Untersuchungen, deren Details im Original nachgelesen werden müssen, daſs die von ihm beobachteten basophilen Körner in den roten Zellen Vorstufen des Malariaparasiten seien, daſs diese noch nicht zu Fieberanfällen, wohl aber zu einem vermehrten Untergange von roten Blutkörperchen führen und daſs demgemäſs die sog. Tropenanämie auf einer latenten Malariainfektion beruhe.

Im Anschlusse an diese Beobachtungen gelang es mir (Litt.) festzustellen, dafs sich bei Malaria- und vielen anderen Anämien in den roten Blutkörperchen die oben (S. 86) erwähnten degenerativen basophilen Körner finden, so dafs also auch in den Tropen nicht alle basophilen Gebilde in den roten Blutkörperchen für Malariaparasiten angesprochen werden dürfen, vielmehr zum Teil nur eine Degeneration des Hb dokumentieren, und ich halte es für möglich, dafs den feinen degenerativen Körnungen eine Bedeutung bei der Entstehung solcher Formen von Tropenanämie zukommen dürfte, welche schleichend entstehen, sich lange Zeit hindurch progredient entwickeln und von keinen Fiebererscheinungen begleitet sind.

Grund zu dieser Annahme geben mir die Resultate von Blutuntersuchungen, welche ich bei Tieren gewonnen habe, die längere Zeit bei erhöhter Aufsentemperatur gemacht wurden.

Es wurden hierzu weifse Mäuse verwendet, die im gut ventilierten Brutschranke bei verschiedenen Temperaturen gehalten wurden. Bedingung war, dafs die Tiere reichlich feuchte Nahrung erhielten, die mehrmals täglich erneut werden mufste. Bei Temperaturen von 35° C. abwärts zeigten die Tiere keinerlei Veränderungen, brachte man sie von Anfang an in Temperaturen von 40° C. und darüber, so starben sie meist schnell. Am zweckmäfsigsten erwies es sich, die Tiere in den ersten Wochen bei 37—40° C. zu halten, später ertrugen sie meist auch höhere Temperaturen bis 43° ohne Schaden.

Bei einem Teil dieser Tiere nun trat nach ungefähr 8 Tagen eine Veränderung in ihrem Äufsern auf, die Haut erschien feucht, die Haare wurden struppig und fielen besonders am Kopfe aus, dabei waren die Tiere nicht so munter wie vorher. Das Blut zeigte sich in diesem Stadium deutlich verwässert, und mikroskopisch liefsen sich in verschieden grofser Menge körnige Degenerationen in den roten Blutzellen nachweisen, die vorher bei keinem der Tiere vorhanden gewesen waren. Interessant war ferner, dafs späterhin die Tiere sich erholten und augenscheinlich an die erhöhte Aufsentemperatur gewöhnten, so dafs sie wieder ein normales Aussehen und ihre frühere Lebhaftigkeit erlangten. Übereinstimmend hiermit schwanden dann die Körnchen aus dem Blute, und es gelang mir z. B. eine Maus über 3 Monate im Wärmeschranke zu halten, welche sich schliefslich bei Temperaturen von 43—45° vollständig gesund befand.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dafs bei Tieren durch die blofse Einwirkung erhöhter Aufsentemperatur bei Abwesenheit jedes anderen schädigenden Momentes degenerative Veränderungen in den roten Blutkörperchen auftreten, welche zunächst zu einer deutlichen anämischen Veränderung der Blutmischung führen. Diese Laboratoriumsversuche berechtigen natürlich noch nicht ohne weiteres zu Schlüssen über das Verhalten des menschlichen Blutes in heifsen Länderstrichen. Immerhin aber erscheint es mir doch wichtig, die Aufmerksamkeit der Tropenärzte auf diese Blutverhältnisse zu lenken.

Neuerdings hat Herr Dr. W. Löwenthal unter meiner Leitung Versuche über die Einwirkung von Witterungsschädlichkeiten bei Meerschweinchen angestellt, deren Blut an und für sich empfindlich ist, d. h. auf Gifte aller Art sehr leicht mit degenerativen Erscheinungen an den roten Zellen reagiert. Über diese Untersuchungen, welche an den Tieren im Freien bei schönem warmen Sommerwetter und andererseits bei kaltem regnerischen Wetter, ferner im dunklen, feuchten Keller angestellt wurden, giebt die folgende Tabelle auf Seite 175 einen guten Überblick.

Es scheint hiernach thatsächlich, als ob die Einwirkung von Kälte und Nässe auf die Tiere einen direkt blutzellenschädigenden Einfluſs ausübt, und wenn auch die Versuche nur einen sehr bescheidenen Anfang in der Erforschung dieser wichtigen Frage nach der Einwirkung klimatischer und hygienischer Schädlichkeiten auf das Blut bilden, so liefern sie vielleicht durch die Anregung, auch am Menschen, die in ausgesprochener Weise solchen Schädlichkeiten ausgesetzt sind, auf diese ersten degenerativen Zeichen im Blute zu fahnden.

Die „scheinbaren" Anämien.
Hypoplasia cordis et arteriarum mit Oligaemia vera.

Gegenüber den bisher geschilderten Anämien giebt es eine Gruppe von anderen Anämien, welche eine besondere Stellung insofern einnehmen, als bei diesen nicht gerade seltenen Fällen das Hauptsymptom der Anämie, nämlich die Blässe der Haut, zwar deutlich vorhanden ist, sonstige Krankheitszeichen aber fehlen.

Derartige Menschen trifft man bei beiderlei Geschlechtern ziemlich häufig. Sie sind entweder ganz frei von Beschwerden oder klagen nur bei stärkeren körperlichen Anstrengungen über Ermüdung, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen.

Auch das Blut, oder richtiger gesagt der einzelne Blutstropfen, ist bei diesen Menschen meist völlig intakt. Ihre Blässe stammt aus der Kindheit her und sie geben an, daſs sie niemals rotwangig wie andere Kinder gewesen sind, trotzdem sich aber nicht krank gefühlt haben. Derartige „scheinbare Anämien" sind in verschiedener Weise gedeutet worden. So hat Sahli sie darauf zurückgeführt, daſs durch eine Herabsetzung des Blutdruckes die peripherischen Gefäſsbezirke weniger durchblutet werden. Oppenheimer nimmt an, daſs eine Reizung des Nervus depressor, welcher nach Untersuchungen von Dastre und Morat Erweiterung der Gefäſse der Baucheingeweide und dabei Verengerung der Hautgefäſse hervorruft, zu derartigem pseudoanämischen Äuſseren führen kann. Es würde sich demnach also um eine vasomotorische Beeinflussung der Hautgefäſse handeln,

Beobachtungen über den Witterungseinflufs bei Meerschweinchen.

	Tier Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6
11./6.	zahlr. Körnchen. Poikilocytose.	—	—	—		
13./6.	—	mäfsig zahlreich	mäfsig zahlreich	vereinzelte		
19./6.	Sämtliche Tiere ins Freie gebracht.					
22./6. seit d. 19. warm, sonnig	keine	spärliche	keine [Hautausschlag]	keine		
26./6. andauernd schön . . .	keine	keine	zahlreiche [Hautausschlag]	keine		
29./6. regnerisch, kalt, trüb .	mäfsig zahlreich	zieml. zahlreiche	mäfsig [Hautausschlag]	keine		
4./7. andauernd regnerisch, kalt	feinste Körnchen	Körnchen	Körnchen [Hautausschlag]	spärliche	(Nr. 5 und 6 seit ca. 2 Wochen im Keller)	
9./7. seit d. 6. warm, sonnig .	ganz spärliche	mäfsig zahlreiche	spärliche	keine		
10./7. heifs	—	—	—	—	zieml. zahlreiche	zieml. zahlreiche
					Ins Freie gebracht.	
13./7. dauernd heifs	1 gekörntes Blutk.	zieml. zahlr., feine	ganz spärliche	mäfsig zahlreiche	vereinzelte	keine
18./7. dauernd heifs . . .	keine	vereinzelte	keine	vereinzelte	vereinzelte	keine
	Nr. 1 in d. Keller gebracht.					
22./7. heifs, einige Gewitter .	zieml. zahlreiche	mäfsig zahlreiche	vereinzelte	1 gekörnt. Blutk.	spärliche	1 gekörnt. Blutk.
25./7. mehrfache Gewitter, Tiere häufig stark durchnäfst. Heute kühl	[im Keller] mäfsig zahlreich	zieml. zahlreiche	mäfsig zahlreiche	keine	keine	spärliche
29./7. letzte Tage trüb, regnerisch, warm	mäfsig zahlreich	vereinzelte	keine	keine	1 gekörnt. Blutk	keine

welche man vorübergehend in der stärksten Weise bei gewissen Formen von Ohnmachten ausgeprägt sehen kann. Ob aber derartige Nerveneinflüsse dauernde Zustände von Anämie vortäuschen können, dürfte doch fraglich sein.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich bei einer Anzahl dieser Menschen um eine mangelhafte Entwickelung der Hautgefäſse, welche vielleicht angeboren oder dadurch erworben ist, daſs von früher Kindheit an zu wenig äuſsere Reize, d. h. frische Luft und Wind auf die äuſsere Haut eingewirkt haben; ferner kann unter Umständen eine geringe Transparenz der Haut Schuld an dieser scheinbaren Anämie sein, drittens aber, und das scheint mir der wichtigste Punkt zu sein, können wirkliche Verringerungen der ganzen Blutmenge, ein volumen sanguinis diminutum oder „Oligämie", dem Ganzen zu Grunde liegen.

Dieser Zustand von Verringerung der Gesamtblutmenge läſst sich mit Sicherheit nicht beweisen, da es keine zuverlässigen Methoden giebt, die Gesamtblutmenge am lebenden Menschen zu bestimmen und da auch post mortem nur unter ganz besonderen Bedingungen eine derartige Bestimmung möglich ist.

Bekanntlich wissen wir auf Grund einiger weniger derartiger Bestimmungen, daſs der Mensch ca. $^1/_{13}$ seines Körpergewichtes an Blut besitzt. Indessen kann diese Zahl unzweifelhaft nur als ein allgemeiner mittlerer Anhaltepunkt dienen, und Schwankungen der Gesamtmenge sind gewiſs unter physiologischen Verhältnissen sehr häufig. So haben sicher fettreiche Menschen ein verhältnismäſsig geringeres Quantum an Blut, im Gegensatze zu fettarmen und muskelreichen, denn wie die Untersuchungen von Ranke an Tieren ergeben haben, ist die Blutmenge nicht nur relativ, sondern auch absolut bei fetten Tieren vermindert, so daſs z. B. fette Kaninchen 3,3 % Blut enthielten, während magere 5,5 % aufwiesen, und die Gesamtblutmenge verhielt sich bei annähernd gleich schweren Tieren wie 48 : 70.

Diese Beobachtung ist ohne weiteres verständlich, da das aufgespeicherte Fett eine gewissermaſsen tote Masse darstellt gegenüber der eine reiche Blutzufuhr verlangenden Muskelmasse, so daſs die verschieden groſse Blutmenge bei fetten und mageren Individuen leicht verständlich ist.

Ferner haben wir einen deutlichen Hinweis auf die Gesamtmenge des Blutes in der Kapazität des Herzens und Gefäſssystems, und wenn wir hierüber auch erst nach dem Tode ganz sichere Aufschlüsse bekommen, so können wir doch aus den zahlreichen Erfahrungen, welche auf diesem Gebiete vorliegen, schon intra vitam in nicht seltenen Fällen auf ein geringes Volumen des Gefäſssystems schlieſsen.

Bekanntlich hat Virchow zuerst auf diese Veränderungen am Cirkulationssystem aufmerksam gemacht und eine abnorme Kleinheit des Herzens und der arteriellen Gefäfse als anatomische Grundlage der Chlorose hingestellt, eine Anschauung, welche längere Zeit hindurch auch von den Klinikern geteilt wurde. Nach unseren heutigen Kenntnissen über das Wesen der Chlorose läfst sich diese Anschauung, wie wir im Kapitel Chlorose sehen werden, nicht mehr aufrecht erhalten. Die Thatsache der anatomischen Veränderungen am Cirkulationsapparate aber behält nach wie vor eine grofse Bedeutung.

Nach Virchow entsteht die Hypoplasie oder das Zwergwachstum des Herzens im intrauterinen Leben oder doch in früherer Jugend, ohne zunächst wirkliche Störungen von pathologischem Werte hervorzubringen, vielmehr machen sich diese Störungen erst in späterer Zeit bei stärkeren Anforderungen, die z. B. in der Pubertätsentwickelung an den Körper gestellt werden, geltend.

Die Veränderung am Herzen selbst besteht in einer abnormen Kleinheit der Ventrikel, während die Muskulatur selbst verhältnismäfsig gut, in manchen Fällen sogar etwas hypertrophisch ausgebildet ist, und an dies kleine Herz schliefst sich eine Aorta an, welche abnorm eng, dünnwandig, elastisch und mit unregelmäfsigen Gefäfsabgängen versehen ist, eine Beschaffenheit, welche man später schlechthin mit dem Namen „Aorta chlorotica“ charakterisiert hat, obwohl es nicht einzusehen ist, wie ein chlorotisches, d. h. hämoglobinarmes Blut, infolge einer derartigen anatomischen Beschaffenheit zustande kommen soll.

Läfst man also die Frage nach der Beziehung dieser anatomischen Veränderungen zur Chlorose beiseite, so bleibt die Thatsache bestehen, dafs eine abnorme Kleinheit des Herzens und der Gefäfse sich verhältnismäfsig häufig bei Frauen, aber auch keineswegs selten bei Männern bei der Obduktion findet und zwar manchmal bei solchen Individuen, bei welchen während des Lebens kaum der Verdacht auf so schwere anatomische Veränderungen auftauchen konnte, d. h. Individuen, die ein verhältnismäfsig gesundes Äufsere zeigten.

Berücksichtigt man nun die manchmal sehr erhebliche Verengerung des Querschnittes der grofsen Blutgefäfse und die Kleinheit der Herzkammern derartiger Individuen, so mufs man zu dem Schlusse kommen, dafs in diesem Gefäfssystem von verhältnismäfsig geringer Kapazität nur ein verhältnismäfsig geringes Quantum Blut cirkuliert haben kann, und es wäre vielleicht möglich, die Blutmenge hieraus nachträglich wenigstens annähernd zu berechnen. Nach C. Vierordt wird der Umlauf des Blutes durch 27 Herzkonzentrationen bei allen Warmblütern vollführt, daher mufs die gesamte Blutmenge

27mal so grofs sein als die Kapazität der Ventrikel. Diese letztere ist bei gesunden Menschen auf 187,5 g berechnet worden, und es würden demgemäfs 27mal 187,5 gleich 5062,5 g Blut vorhanden sein, was thatsächlich bei einem mittleren Körpergewicht von 65 kg der Wirklichkeit entspricht, sofern man, wie oben erwähnt, $^1/_{13}$ des Körpergewichtes als Gesamtblutmenge annimmt.

Man kann daher, auch wenn man auf eine genaue Bestimmung der Ventrikelkapazität verzichtet, da dieselbe praktisch zu grofse Schwierigkeiten darbieten würde, aus der Thatsache der Verkleinerung der Ventrikel und des arteriellen Systems auf eine absolut verringerte Blutmenge bei derartigen Individuen schliefsen.

Eine Thatsache ist es ferner, dafs gerade jugendliche Individuen, welche in unerwarteter Weise an Infektionskrankheiten wie Typhus, Influenza, Pneumonie oder bei Operationen sterben, ohne dafs der Eintritt des Todes auf Grund des ganzen Befundes zu erwarten gewesen wäre, sehr häufig bei der Obduktion diese anatomischen Veränderungen des Herz- und Gefäfssystems aufweisen, so dafs man unzweifelhaft zu dem Schlusse kommen mufs, dafs Individuen mit derartigen Anomalien des Gefäfssystems eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten und Schädigungen verschiedener Art besitzen als solche mit gesund konstituiertem Herzen und Gefäfsen.

Die Frage, weshalb eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine geringere Widerstandsfähigkeit mit sich bringt, ist freilich nicht leicht zu beantworten. Es liefse sich indessen sehr wohl denken, dafs eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine absolut verringerte Menge von Schutzstoffen gegenüber den Giften gewisser Krankheiten enthielte.

Diese Anomalie des Gefäfssystems ist, wie Virchow angiebt, zum Teil angeboren, zum Teil aber wohl sicher erworben, und zwar sind es besonders Menschen, welche von Jugend auf wenig Muskelthätigkeit ausgeübt haben, Stubenhocker mit sitzenden Berufen und ganz besonders Personen weiblichen Geschlechtes, bei welchen schon in der frühesten Jugend die Ausbildung der Muskulatur vernachlässigt wird. Infolge derartiger Fehler in der Erziehung der Kinder und der heranwachsenden Jugend fällt der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäfssystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmafsen und des Rumpfes sehen müssen, fort oder wird in nicht genügender Weise ausgeübt, und es läfst sich mit Sicherheit annehmen, dafs infolge hiervon das Zurückbleiben des Herzens und der Gefäfse in der Entwickelung verschuldet wird, so dafs man diese mangelhafte Ausbildung

des Cirkulationssystems und infolge davon der Gesamtblutmenge zum Teil als Inaktivitäts-Hypoplasie auffassen mufs.

Die Anämien des Kindesalters.

Das kindliche Alter ist in besonders häufiger Weise durch das Auftreten anämischer Zustände ausgezeichnet.

Diese Anämien haben in ihrer Ätiologie und dem Blutbefunde manches Eigenartige, worauf hier im Zusammenhange hingewiesen sei.

Als Entstehungsursachen können im kindlichen Alter naturgemäfs all' die schädigenden Momente wirken, welche wir im Vorangegangenen besprochen haben: Blutungen, Giftwirkungen, Unterernährung und hygienische Schädlichkeiten. Es ist aber dabei zu berücksichtigen, dafs die meisten dieser Schädlichkeiten viel schneller und viel intensiver auf das Blut der Kinder einwirken, als auf das Blut von Erwachsenen, da die Widerstandsfähigkeit des Blutes, wie wir soeben sahen, im Kindesalter allen deletären Einflüssen gegenüber viel geringer ist, als im späteren Alter.

Diese Erscheinung beruht erstens auf einer geringeren Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zellen, wie wir aus allen Erfahrungen auf dem Gebiete der Toxikologie wissen, zweitens darauf, dafs die blutbildenden Stätten beim Neugeborenen noch in sehr unvollkommener Weise ausgebildet sind, und bis nach Beendigung der Pubertät neue Markräume zur Entwickelung gelangen, wie dies oben (S. 69) geschildert wurde.

Es können daher anämische Zustände eintreten, wenn die Entwickelung des blutbildenden Markes mit dem Wachstum des ganzen Körpers nicht gleichen Schritt hält, und dieses Mifsverhältnis dürfte sehr häufig der tiefere Grund für das Auftreten von Anämien sein, die man in Perioden schnellen Wachstums der Kinder beobachtet und daher geradezu als Wachstumsanämien (Fürst) bezeichnet hat. Diese Anämien pflegen sich bei entsprechender allgemeiner Pflege der Kinder ohne besondere Therapie von selbst wieder auszugleichen, jedenfalls dadurch, dafs die Mark- und Blutzellenbildung allmählich dem Wachstum der übrigen Organe adäquat wird.

Wie schon erwähnt, steht die Entwickelung des Herzens und des ganzen Blutgefäfssystems im engsten Zusammenhange mit der Blutmenge, und wir haben nach den Untersuchungen von Virchow Grund, anzunehmen, dafs auch eine mangelhafte Entwickelung des Blutes häufig schon im fötalen Leben angelegt oder in der ersten Lebenszeit erworben ist.

Es ist also leicht verständlich, dafs konsumierende Krankheiten, infektiöse Prozesse, Darmkatarrhe etc. bei längerer Dauer eine doppelte Schädigung für das Blut bilden, da einerseits die Blutzellen direkt angegriffen werden, andererseits die Entwickelung des Gefäfssystems und der blutbildenden Apparate leidet, und dasselbe tritt ein, wenn durch ungenügende oder schlecht verdauliche Ernährung, durch Eisenmangel in der Nahrung, besonders aber auch durch mangelhafte Bewegung in frischer Luft die normalen Reize für die Ausbildung dieser lebenswichtigen Organe in Fortfall kommen.

Hieraus ergiebt sich, dafs Anämien im frühen Kindesalter weit schwerere Krankheitssymptome darstellen, als nach vollendeter Ausbildung des Gefäfs- und Blutsystems im erwachsenen Alter, und es ist eine häufig zu beobachtende Thatsache, dafs lange dauernde Anämien im Kindesalter, mögen sie entstanden sein auf noch so verschiedener Basis, niemals völlig wieder ausgeglichen werden. Diese Anämien können verdeckt werden und in gesunden Zeiten wenig in die Erscheinung treten, aber gerade diese Individuen sind es, welche das Hauptkontingent zur Gruppe der oben geschilderten „scheinbaren Anämien“ stellen, bei denen die anatomischen Veränderungen der Hypoplasia cordis mit Verringerung der Gesamtblutmenge das eigentliche Wesen der Blutveränderung darstellen.

Im späteren Kindesalter, wenn die geistige Thätigkeit stärker in Anspruch genommen wird, wenn durch vielstündiges Sitzen in oft schlecht ventilierten Schulräumen der Körper zu einer unnatürlichen Unthätigkeit gezwungen wird, bildet sich bekanntlich ebenfalls sehr häufig die sog. „Schulanämie“ aus, die durch nervöse Überreizung, Appetitmangel und ungenügende Bewegung sehr wohl zu erklären ist, während andererseits v. Starck diese Anämie als Folge eines chronischen Darmkatarrhs auffafst, den Schulkinder durch mangelhafte Defäkation bekommen, denn dieser Autor konnte bei derartigen Anämischen auffällig hohen Indikangehalt und häufig auch Urobilin im Urin konstatieren.

Das Blutbild bei den Anämien des Kindesalters zeigt die schon im physiologischen Abschnitte erwähnten Eigentümlichkeiten im Verhalten der Leukocyten, die erstens bei Kindern schon physiologisch vermehrt sind, und besonders eine prozentische Vermehrung der Lymphocyten zeigen, die auch bei den meisten Anämien deutlich hervortritt.

Diese Lymphocytosen des Kindesalters dürften wohl am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen sein, dafs Schwellungen des lymphatischen Apparates bei Kindern ungemein häufig schon bei leichtesten katarrhalischen Erkrankungen auftreten, so dafs es zu vermehrter Aus-

schwemmung dieser Zellen in das Blut unter den mannigfachsten Bedingungen kommt.

Aus dem Marke gelangen bei den Leukocytosen der Kinder viel häufiger unreife Leukocyten in das Blut als bei Erwachsenen, und zwar besonders Myelocyten und grofse homogene, basophile Einkernige, ohne dafs diesen Befunden eine besondere Bedeutung beizulegen ist. Mit Recht betonen Fischl, Geissler und Japha, dafs es keinen durch die Leukocytenformen charakteristischen Blutbefund für die verschiedenen Anämien des Kindesalters giebt, und auch die Veränderungen an den roten Zellen sind ebenso verschiedenartig, wie bei den Anämien Erwachsener.

Auffällig ist in manchen Fällen schwerer Anämie das massenhafte Vorkommen kernhaltiger roter Zellen in allen Stadien der Kernumwandlung, wie man dies bei Erwachsenen sehr selten sieht. Diese Erscheinung, sowie das häufige Auftreten von Jugendformen der Markleukocyten deuten darauf hin, dafs aus dem reich entwickelten und sehr saftreichen Marke der kindlichen Röhren-Knochen leichter Einschwemmungen unfertiger Zellen in die Blutbahn erfolgen, als aus dem konsolidierten Marke der Erwachsenen.

Das Auftreten von Milzschwellungen bei Anämien der Kinder ist so häufig, dafs nach Geissler's und Japha's Angaben kein Grund besteht, aus dieser Komplikation besondere Abarten kindlicher Anämien zu konstruieren.

Allgemeine Therapie der symptomatischen Anämien.

Folgende Grundsätze lassen sich für die Behandlung der symptomatischen Anämien, wie sie sich infolge der verschiedenen besprochenen Schädlichkeiten entwickeln, aufstellen:

1. Das Hauptprinzip mufs naturgemäfs darin liegen, die anämisierende Ursache zu beseitigen, und es dürfte nicht übertrieben sein, wenn man den Satz aufstellt, dafs drei Viertel aller dieser Anämien ganz von selbst schwinden, wenn diese erste und wichtigste Bedingung erfüllt ist.

Schon hieraus ergiebt sich die Wichtigkeit der Kenntnis aller im Vorangegangenen besprochenen anämisierenden Prinzipien. Auf die Frage nach der Art und Weise, wie der indicatio causalis zu genügen ist, kann bei der aufserordentlichen Verbreitung der Anämien nicht eingegangen werden; für die besonders wichtige Therapie der auf toxischer Basis entstandenen Anämien verweise ich auf das nächste Kapitel.

2. Der Aufenthalt in gut gelüfteten und sonnenbeschienenen Zimmern ist gerade für diese Kranken von gröfster Wichtigkeit. Einrichtungen, welche ermöglichen, die Kranken, speziell des jugendlichen Alters, im Bette ins Freie zu bringen, erweisen sich besonders nützlich.

Für die zahllosen Anämischen, die ihre Lebenszeit vorzugsweise in geschlossenen Räumen verbringen, ist der Aufenthalt im Freien, auf dem Lande, an der See, im Waldklima, im Mittelgebirge, auch eine Reise auf hoher See von gröfstem Nutzen und oft ohne weitere Medikation für die Heilung ausreichend.

Welcher klimatische Ort im speziellen zu wählen ist, läfst sich nur nach der Beschaffenheit des Allgemeinbefindens, des Nervensystems, des Zirkulationssystems und nach der Natur des die Anämie bedingenden Grundleidens bestimmen. Ein speziell für Anämische zu bevorzugendes Klima giebt es nicht.

3. Die Ernährung ist ebenfalls in vielen Fällen ohne sonstige eigentliche Therapie imstande, vollständiges Schwinden der anämischen Erscheinungen zu bewirken.

Dies ist der Fall in der Rekonvalescenz aller schweren, fieberhaften und langdauernden Krankheiten, bei denen durch Unterernährung einerseits und durch toxische Blutzerstörungen andererseits Veränderungen der Blutmischung hervorgerufen worden sind, wie oben gezeigt wurde.

Nach derartigen Krankheiten, z. B. Abdominaltyphus, Pneumonie, nach septischen Prozessen etc. bildet sich die Anämie, nachdem der Krankheitsprozefs abgelaufen ist, lediglich durch diätetische Behandlung ohne alle Medikamente meist ganz spontan zurück, und man kann, wie mich häufige eigene Beobachtungen gelehrt haben, bei solchen Rekonvaleszenten ein ganz paralleles Ansteigen des spez. Gewichtes des Blutes, also des Eiweifs- und Hb-Gehaltes mit dem Ansteigen des Körpergewichtes beobachten.

Dasselbe Verhalten trifft man in den zahlreichen Fällen, wo entweder aus Not oder sonstigen äufseren Ursachen längere Zeit eine ungenügende Ernährung stattgefunden hat, oder wo in Rücksicht auf Erkrankungen des Magens und Darmes eine unzureichende Nahrungszufuhr therapeutisch in Anwendung gekommen ist.

Die Diät selbst mufs, sobald das anämisierende Grundleiden es gestattet, eine gemischte sein, d. h. man darf nicht einseitig durch gesteigerte Zufuhr von eiweifshaltigen Stoffen die Verluste im Blute ersetzen wollen, sondern mit Recht wird seit Alters den Bestandteilen der grünen Pflanzen, den Säuren, Salzen und auch dem darin enthaltenen Eisen ein besonders günstiger Einflufs auf anämische Prozesse zugeschrieben, ja bei gewissen anämisch-kachektischen Zuständen, wie

dem Skorbut, gelten manche Pflanzensäuren, z. B. Zitronensäure als direkte Heilmittel.

Dem in der Nahrung enthaltenen organischen Eisen kommt besonders bei den Anämien des jugendlichen Alters eine grofse Bedeutung zu, und ich lasse daher die nachfolgende Tabelle des neuesten Werkes von v. Bunge hier folgen, welche den Eisengehalt der verschiedensten Nährstoffe anzeigt.

100 g Trockensubstanz enthalten (nach v. Bunge) mg Eisen:

Zucker	0	Heidelbeeren	5,7
Blutserum	0	Kartoffeln	6,4
Weifses vom Hühnerei	Spur	Erbsen	6,2—6,6
Honig	1,2	Kirschen, schwarze ohne Stein	7,2
Reis	1,0—2,0	Bohnen, weifse	8,3
Gerstengraupen	1,4—1,5	Karotten	8,6
Weizenmehl, gebeutelt	1,6	Weizenkleie	8,8
Birnen	2,0	Erdbeeren	8,6—9,3
Datteln	2,1	Linsen	9,5
Kuhmilch	2,3	Mandeln, braune Häute	9,5
Frauenmilch	2,3—3,1	Kirschen, rote, ohne Stein	10
Pflaumen	2,8	Haselnüsse, braune Häute	13
Hundemilch	3,2	Äpfel	13
Feigen	3,7	Löwenzahn, Blätter	14
Himbeeren	3,9	Kohl, äufsere grüne Blätter	17
Geschälte Haselnüsse	4,3	Rindfleisch	17
Gerste	4,5	Spargel	20
Kohl, innere gelbe Blätter	4,5	Eidotter	20—24
Roggen	4,9	Spinat	33—39
Geschälte Mandeln	4,9	Schweineblut	226
Weizen	5,5	Hämatogen	290
Trauben (Malaga)	5,6	Hämoglobin	340

Am auffälligsten ist in dieser Tabelle die Eisenarmut der Milch und wir haben schon auf S. 166 gesehen, wie sich der auffällige Widerspruch gegenüber der Thatsache, dafs der Säugling lediglich durch Milch seinen Körper aufbaut, nach den Untersuchungen Bunge's durch das im Neugebornen aufgespeicherte Reserve-Eisen erklärt.

Ferner ist der geringe Eisengehalt der Cerealien bemerkenswert, sobald diese ihrer Cellulose beraubt sind, die als „Kleie" ausgeschieden und mit dem feinen Weizenmehl nicht mitgebacken werden. Es ist also ein graues Roggenbrot mit Kleie bei weitem eisenreicher, als ein feines Weizenmehl-Brötchen, ein Punkt, der z. B. für die Ernährung von Kindern berücksichtigt werden mufs.

Wichtig ist ferner der relativ hohe Fe-Gehalt der Kartoffeln, Erbsen, Bohnen und Linsen, gegenüber dem eisenarmen Reis und Graupen und ebenso der Eisenreichtum der grünen Kohlblätter und des Spinates gegenüber den gelben Kohlblättern.

Bei der Auswahl der Nahrungsmittel für Anämische werden wir unter Berücksichtigung dieser Eisentabelle und des eigentlichen Nährwertes aller dieser Stoffe am zweckmäfsigsten so verfahren, dafs wir zu einer reichlichen Milchdiät, die für alle Rekonvalescenten Eiweifs, Zucker und Fett in der leichtest resorbierbaren Form enthält, solche Stoffe zusetzen, die leicht verdauliche Pflanzenstoffe und organische Eisenverbindungen enthalten, also der Einseitigkeit der Milchkost entgegenwirken.

Hierzu empfehlen sich für die erste Periode nach überstandenen schweren Krankheiten: Kartoffelpüree, Karottenpüree, Spinat, Spargel, Eigelb, geschabtes rohes Rindfleisch, roher Schinken und Roastbeaf, dazu Weifsbrot und als Getränke aufser der Milch Zitronenlimonade und leichter Rotwein.

Später geht man zu den schwerer verdaulichen Mitteln, wie Roggenbrot, Erbsen, Bohnen, Linsen und frischem Obst über.

4. Medikamentöse Therapie. Für alle Formen von Blutarmut, an ihrer Spitze für die Chlorose, gelten seit langem Eisenpräparate als spezifische Heilmittel. Über die Wirkungsweise des Eisens existiert eine sehr umfangreiche Litteratur, von der hier im wesentlichen nur die neueren Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden sollen.

Nachdem noch bis vor kurzem die Frage viel umstritten war, ob medikamentöses Fe überhaupt im Organismus zur Resorption gelange, ist durch die Untersuchungen von Quincke und Hochhaus die Resorption durch direkten Nachweis des Eisens in den verschiedenen Wegen des Verdauungskanals nachgewiesen worden. Diese Autoren fanden, dafs das Eisen im Duodenum als Albuminat in den Grenzsaum der Epithelzellen, von hier in den centralen Zottenteil und in die Mesenterialdrüsen dringt, während im Coecum und Dickdarm die Einwanderung des Fe in die Submucosa durch Leukocyten besorgt wird. Zu ähnlichen Resultaten gelangten Maccallum, Gaule, Swirski u. a.

Wenn somit an der Thatsache, dafs therapeutische Eisengaben zur Resorption kommen, nicht gezweifelt werden kann, so ergaben in Übereinstimmung hiermit Fütterungsversuche von Kunkel und Cloetta, dafs bei Tieren mit eisenarmer Kost durch Darreichung verschiedener Eisenpräparate der Fe-Gehalt im Blute und den Organen gesteigert werden kann.

A. Hofmann wies nach, dafs bei künstlich anämisierten Tieren im Knochenmark eine schnellere Regeneration der Zellen eintrat, wenn Fe in organischer oder anorganischer Form gegeben wurde, und ebenso konnte F. Müller bei künstlich anämisierten Tieren eine gesteigerte

Zellproliferation im Marke nach Fe-Gaben durch mikroskopische Untersuchungen konstatieren.

Diese Ergebnisse bestätigen lediglich die praktische Erfahrung über die Nützlichkeit der Fe-Therapie bei anämischen Zuständen, sie geben aber nicht ohne weiteres einen Aufschlufs über die Frage, ob das Fe wirklich assimiliert und zum Aufbau von Hb verwandt wird, oder ob es lediglich als Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Diese letztere Ansicht, dafs das Fe nur ein „Reizmittel" sei, ist — soviel ich sehe — zuerst von Harnack in seinem Lehrbuche der Arzneimittellehre (1883) ausgesprochen, wo es heifst, dafs das Fe auf die blutbildenden Organe wirkt, den Stoffwechsel und die Funktion derselben begünstigt, gleichzeitig auch auf die Vasomotoren einwirkt.

Diese Ansicht wird heute von den meisten Klinikern geteilt und sie findet ihre Bestätigung in exakten analytischen Arbeiten von Abderhalden, welcher unter v. Bunge's Leitung ermittelte, dafs anorganisches Fe zu eisenarmer Nahrung zugesetzt eine Zunahme des Hb, besonders aber des Körpergewichtes bewirkt, während organisches Fe (Hämoglobin oder Hämatin) bei eisenarmer Nahrung wohl das Hb steigert, aber keinen Einflufs auf das Körpergewicht ausübt. Anorganisches Eisen zu einer Normalnahrung zugesetzt steigerte sowohl das Körpergewicht wie auch den Hb-Gehalt, während organisches Eisen bei sonst reichlich eisenhaltiger Nahrung gar keinen Einflufs hatte.

Hieraus ergiebt sich zunächst ein wichtiger Unterschied zwischen den organischen und anorganischen Fe-Präparaten, da ersteres nur bei eisenarmer Nahrung wirksam ist und mit Recht weist Abderhalden darauf hin, dafs es unrichtig ist, die teuren organischen Fe-Präparate aus der Apotheke zu holen, während doch mit Leichtigkeit genügend organisches Eisen mit der Nahrung zu verabfolgen ist.

Während das organische Fe nach Abderhalden wirklich zur Assimilation gelangt, ist dies beim anorganischen Fe nicht der Fall. Dieses dient lediglich als Reizmittel, es steigert die Zellbildung und damit den Hb-Gehalt im Marke und Blute, es steigert ferner das Körpergewicht und wirkt um so kräftiger, je mehr organisches Eisen schon in der Nahrung vorhanden ist, zu der die anorganischen Fe-Gaben hinzugefügt werden.

Gewifs ist hiermit noch nicht das letzte Wort in der Frage nach der therapeutischen Wirkung des Fe gesprochen und Aporti z. B. schliefst aus Hämoglobinometer-Untersuchungen an Hunden, dafs durch Fe die Hb-Bildung und durch Arsen die Zellbildung gesteigert werde. Indes stehen die vorher erwähnten Untersuchungen so sehr in Übereinstimmung

mit den Erfahrungen am Krankenbette, dafs man an der bisherigen Anschauung, wonach das Fe ein Reizmittel für die blutbildenden Organe ist, festhalten mufs.

Diese Wirkung des Fe äufsert sich nun unzweifelhaft am stärksten bei jugendlichen Individuen ebenso wie Fe-Mangel in der Nahrung in diesem Alter evident anämisierend wirkt, im erwachsenen Alter ist die Wirksamkeit des Fe oft sehr gering und es genügt hier, wie wir sahen, für einfache symptomatische Anämien eine zweckmäfsig ausgewählte eisenhaltige Nahrung, um das entstandene Defizit zu decken.

Von den Eisenpräparaten selbst sind noch heute die älteren Mittel die zweckmäfsigsten: das Ferrum carbonicum, ferrum sulfuricum, ferrum oxydatum, ferrum citricum, ferrum saccharatum, ferrum reductum etc. ferner die Tinctura ferri chlorati aetherea, tinctura ferri composita (Marke Helfenberg), ähnlich der tinctura ferri (Athenstädt) mit Weingeist und aromatischen Tinkturen, der Liquor ferri sesquichlorati, liquor ferri phosphorici, liquor ferri sulphurici, ferner der Sirupus ferri jodati, sirupus ferri phosphorici und hypophosphorosi, das Extractum ferri pomatum, das Serum lactis ferruginosum, die Pillulae Blaudii, pillulae aloeticae ferratae u. v. a.

Von den organischen Eisen-Albuminaten sind zu erwähnen das Ferratin (Schmiedeberg), das ferrum albuminatum siccum, die verschiedenen Liquores ferri albuminati, der Sirupus ferri albuminati, das Ferrum peptonatum siccum, das Carniferrin, die Eisensomatose, das Eisentropon u. a. Besonders zahlreich sind in der letzten Zeit Blutpräparate komponiert und in den Handel gebracht worden, die mit reklamehaften Anpreisungen versehen eine weite Verbreitung im Publikum gefunden haben, obwohl ihre Bedeutung durchaus nicht im Verhältnis zu ihren hohen Preisen steht. Ich nenne hiervon das Hématogen, Hémalbumin, Hämol und Sanguinal und verweise für die Bewertung dieser Stoffe erstens auf die experimentellen Untersuchungen von Abderhalden und zweitens meine eigenen Beobachtungen über die Bildung plasmotroper Stoffe bei der Einnahme dieser Mittel (s. S. 153).

Diese neueren Blutpräparate stellen lediglich die moderne Fassung einer sehr alten und weitverbreiteten Therapie, nämlich des „Bluttrinkens“ dar, welches bis zum heutigen Tage gegen Blutarmut in den verschiedensten Ländern auf Schlachthöfen derartig ausgeführt wird, dafs das lebenswarme hervorquellende Blut des abgestochenen Tieres aufgefangen und getrunken wird. Dieser ekelhaften Prozedur gegenüber stellen allerdings die erwähnten Präparate einen erheblichen Fortschritt dar, indes kann man dieselbe Wirkung des Bluteisens haben, wenn man in viel appetitlicherer, nahrhafterer und vor allem billigerer

Weise das Blut in Form schmackhafter „Blutwürste“ geniefst, wie von Rosenstein und v. Bunge sehr richtig ausgeführt wird.

Auch subkutan hat man Ferrum citricum (oder Ferr. pyrophosphoric. cum Ammonio citrico) zu 0,2 injiciert, und Jolasse empfiehlt 0,1—0,6 desselben Mittels mit Stärke als Klystier 3 mal täglich zu verabfolgen.

Die zahlreichen Eisenquellen, welche wir in Deutschland und in den benachbarten Ländern besitzen, enthalten das Eisen der Mehrzahl nach als Oxydul an Kohlensäure gebunden und eignen sich daher wohl zum Trinken an Ort und Stelle, nicht aber zum Versandt, da die Kohlensäure leicht entweicht und das Eisen dann ausfällt. Einige wenige Quellen enthalten schwefelsaures und noch weniger Quellen Chloreisen.

Die bekanntesten deutschen Eisenbäder sind Pyrmont im Fürstentum Waldeck, Langenschwalbach am Taunus, Bocklet (in der Nähe von Kissingen), Charlottenbrunn, Cudowa und Flinsberg in Schlesien, Driburg im Teutoburger Walde, Elster in Sachsen, Franzensbad in Böhmen, Kohlgrub in Bayern 900 Meter über dem Meere, Muskau in der Lausitz, Liebenstein in Meiningen, Freienwalde a. O. in der Mark, Polzin in Pommern, Reinerz 500 Meter hoch in der Grafschaft Glatz, Steben in Oberfranken.

Von ausländischen Eisenquellen sind besonders zu nennen: Farnbühl bei Luzern, St. Moritz im Oberengadin, 1700 Meter über dem Meere, und Val Sinestra im Unterengadin, ferner Haarlem in Holland, Szliácz in Ungarn, Spa in Belgien.

Die Wirkung aller dieser Eisenquellen besteht sicher nicht blofs in ihrem Gehalte an Fe, sondern daneben in der Anregung des Stoffwechsels durch Klimawechsel und steten Aufenthalt in frischer Luft, so dafs man thatsächlich manche schwer Anämische in diesen Kurorten zur Genesung kommen sieht, die in der Familie wenig Besserung trotz aller angewandter Eisenmittel zeigten.

Aufser dem Eisen übt das Arsen einen direkten Einflufs auf die Blutbildung aus und erweist sich besonders bei den Anämien der Erwachsenen dann als wirksam, wenn das Eisen versagt. Die Wirkungsweise des Arsens auf das Blut ist wesentlich nach der toxischen Richtung hin erforscht worden, über seine therapeutische Wirkung geht aus Untersuchungen von Bettmann hervor, dafs bei Tieren unmittelbar nach As-Injektion die Zahl der roten Blutzellen steigt, trotzdem der Blutdruck absinkt und das Blut mithin verdünnt wird. Bettmann hält für wahrscheinlich, dafs diese Erscheinung durch eine vermehrte Einschwemmung von Erythocyten aus den Reservoirs des Markes zu erklären ist.

Da die Arsentherapie gerade bei den perniciösen Formen der Anämie ihre auffälligsten Erfolge zeitigt, so wird sie im nächsten Kapitel ausführlich abgehandelt werden.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin und da, wo konstitutionelle Syphilis mitspielt, das Jod in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus etc. keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Massage, Bäder, Abreibungen und Gymnastik sind zur Beförderung der Zirkulation und zur Anregung des Stoffwechsels bei anämischen Rekonvalescenten meist von bester Wirkung.

5. Eine Prophylaxe gegenüber der Entwickelung von Anämien kann im Kindesalter mit bestem Erfolge dadurch geübt werden, daſs bei der Ernährung, bei der sonstigen körperlichen Pflege und der geistigen Erziehung alle die Fehler vermieden werden, welche wir oben als anämisierende Faktoren im Kindesalter kennen lernten. Diese Prophylaxe ist um so wichtiger, als es sich im Kindesalter nicht bloſs um die Beschaffenheit des Blutes selbst, sondern, was viel wichtiger ist, um die Ausbildung des blutbildenden Markes im Verein mit dem ganzen blutbewegenden Apparate, dem Herzen und den Gefäſsen handelt, deren Zurückbleiben durch Schäden in der Jugend niemals wieder ausgeglichen werden.

Ältere Litteratur.

Becquerel u. Rodier. Unters. über die Zusammensetzung d. Blutes. Deutsch von Eisenmann. Erlangen 1845.
Biernacki. Unters. über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathol., insbes. anäm. Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Brücke. Lehrb. d. Physiologie.
Bernard, Cl. Cit. bei Schenk.
Bignami u. Dionisi. Centralbl. f. allg. Pathol. 1894.
Bunge. Zur quantitativen Analyse d. Blutes. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 12, S. 191.
Buntzen. Ref. in Virchow-Hirsch's Jahresber. 1879. I. S. 125.
Collard de Martigny. Cit. bei Panum (l. c.).
Dastre u. Morat. Cit. bei Oppenheimer (l. c.).
Dunin. Über anämische Zustände. Samml. klin. Vorträge. Nr. 135. 1895.
Ehrlich. Farbenanalyt. Unters. zur Histologie u. Klinik d. Blutes. Berlin. 1891.
Freund. Wien. med. Wochenschr. 1887.
Gorup-Besanez. Lehrb. d. physiol. Chemie. Braunschweig 1874. S. 361.
Grawitz, E. Untersuchungen über den Einfluſs ungenügender Ernährung auf die Zusammensetzung des menschlichen Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 48.
Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892. S. 472.
Heidenhain. Disquisit. criticae et experimental. Diss. Halis. 1857.
Heinz. Virchow's Arch. Bd. 122. 1890. S. 112.

Herrmann und Groll. Untersuchungen über den Hb-Gehalt des Blutes bei vollständiger Inanition. Pflügers Arch. Bd. 43. 1888. S. 239.

v. Hösslin, H. Über den Einfluſs ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 38/39.

Hünerfauth. Einige Versuche über traumatische Anämie. Virch. Arch. Bd. 76. 1879. S. 310.

Immermann. Anämie. In Ziemssens Handb. d. spez. Pathologie und Therapie. Bd. 13, I. S. 275.

v. Jaksch. Über die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1888. S. 350.

Klemensiewicz. Über die Wirkung der Blutung auf das mikrosk. Bild des Kreislaufes. Wien. Sitzungsber. Bd. 96. 1881.

Koeppe. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 39.

Kraus. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10.

Laache. Die Anämie. Christiania. 1883.

Labadie-Lagrave. Traité des maladies du sang. Paris. S. 100.

Landsteiner. Über den Einfluſs der Nahrung auf die Zusammens. der Blutasche. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 16. 1892. S. 13.

Laker. Die Bestimmung des Hb-Gehaltes im Blute mittelst des v. Fleischl'schen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878.

Leube. Spez. Diagnose d. inneren Krankheiten. Leipzig. 1893. Bd. II. S. 296.

v. Lesser. Über die Verteilung der roten Blutscheiben im Blute. Du Bois' Arch. f. Phys. 1878.

v. Limbeck und Pick. Zur Kenntnis der Eiweiſskörper im Blutserum bei Kranken. Prag. med. Wochenschr. 1893. Nr. 3.

Luciani. Das Hungern. Deutsch von Fränkel. 1890.

Lyon. Blutkörperchenzählungen bei traumatischer Anämie. Virch. Arch. Bd. 84. 1881. S. 207.

Magendie. Cit. bei Panum (l. c.).

v. Mering. Cit. bei Schenk.

Mikulicz. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei chirurg. Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Ersatzes von Blutverlusten. 19. Kongr. f. Chirurg. 1890.

Müller, Fr., Munk (1), Senator, Zuntz, Lehmann. Unters. an 2 hungernden Menschen. Virch. Arch. Suppl. Bd. 131. 1893.

Munk, J. (2) in Munk-Ewald. Ernährung des gesunden und kranken Menschen. Wien 1895. S. 80.

Munk, J. Über die Folgen lange fortgesetzter eiweiſsarmer Nahrung. Arch. f. Phys. 1891. S. 338.

Nasse. Einfluſs der Nahrung auf das Blut. Marburg 1850.

Okintschitz. Über die Zahlenverhältnisse verschiedener Arten weiſser Blutkörperchen bei vollständiger Inanition und nachträglicher Auffütterung. Arch. f. exp. Path. Bd. 31. 1891. S. 383.

Oppenheimer. Über die prakt. Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutk.-Zähler und Hb-Meter. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.

Otto. Unters. über die Blutk.-Zahl und Hb-Gehalt des Blutes. Pflüg. Arch. Bd. 36. 1885. S. 12.

Panum. Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition. Virch. Arch. Bd. 29. 1864. S. 241.

Peiper. Virch. Arch. Bd. 116. S. 337.
Polétaew. Sur la composition morphol. du sang dans l'inanition par abstinence complète et incomplète. Arch. d. scienc. biolog. St. Petersb. T. II. 1893. S. 795.
Quincke. Zur Physiol. u. Pathol. d. Blutes. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. 1883.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Sahli. Zur Diagnose und Therapie der Anämie u. Chlorose. Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1886. S. 518.
Samuel. Blutanomalien. Eulenburgs Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. III. 1885.
Schenk. Über den Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehung. Pflüg. Arch. Bd. 57. S. 553.
Schmidt, C. A. Zur Charakteristik der epidem. Cholera. Leipzig 1850.
Senator (1). Ein Fall von sog. Schlafsucht mit Inanition. Charité Annal. 1885. XII. S. 317. — (2) Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. Suppl. Bd. 131. 1893.
Silbermann. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 29-30.
Simon. Cit. bei Panum (l. c.).
Stadelmann. Der Icterus und seine versch. Formen. Stuttg. 1891.
Subbotin. Mitteil. über den Einfluſs der Nahrung auf den Hb-Gehalt des Blutes. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 7. 1871. S. 185.
Thackrah. Cit. bei Leichtenstern (l. c.).
Tolmatscheff. Cit. bei Samuel (l. c.).
Uhle u. Wagner. Handbuch d. allg. Pathologie. Leipzig 1865. S. 230.
Weber, O. Cit. bei Uhle u. Wagner.
Verdeil. Liebig's Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 69. 1849. S. 89.
Vierordt. Beiträge zur Physiologie d. Blutes. Arch. f. phys. Heilk. 1854. S. 409.
Voit (1). Über die Verschiedenheit der Eiweiſszersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 2. 1866. S. 307. — Derselbe (2). Gewicht der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Ibidem. Bd. 30. 1894. S. 511.
Weber, O. Handb. d. allgem. u. spez. Chir. I. S. 119.
Zuntz. Zur Kenntnis des Stoffwechsels im Blute. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1867.

Neuere Litteratur.

Abderhalden. Die Beziehungen des Fe zur Blutbildung. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 39, H. 4.
Aporti. Über die Entstehung des Hb und der r. Blutk. Centralbl. f. innere Med. 1900. Nr. 2.
Bettmann. Über den Einfluſs des As auf das Blut u. Knochenmark des Kaninchen. Habilit.-Schr. Heidelberg. 1897.
v. Bunge. Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. II. Bd. 1901.
Cloëtta. Arch. f. exper. Pharmak. Bd. 38, 1897, S. 161 und Bd. 44, 1900, S. 363.
Eykmann. Virch. Arch. Bd. 140. 1895.
Fischl. Über die Anämie im frühen Kindesalter. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte. 1898.
Fürst, L. Zur Pathogenese u. Therapie anäm. Zustände im Kindesalter. Therap. Monatsh. 1900, Sept.
Gaule. D. med. Wochenschr. 1896. 7. Mai.
Glogner. Virch. Arch. Bd. 115, 119, 126, 128, 132.
Geiſsler u. Japha. Beitrag zu den Anämien junger Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901.
Grawitz, E. (2) Über körnige Degeneration der r. Blutk. D. med. Wochenschr. 1899 und Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 9, ferner Arch. f. Schiffs- und

Tropenhyg. Bd. 4, 1900. — (3) Über plasmotrope Giftbildungen im Organismus. D. med. Wochenschr. 1901. Nr. 52.
Gryns. Virch. Arch. Bd. 139. 1895. S. 97.
Häusermann. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897. S. 555.
Jolasse. Münch. med. Wochenschr. 1899. S. 37.
Herz, M. Virchow's Arch. Bd. 133.
Hirsch u. Beck. Studien zur Lehre von der Viskosität des leb. menschl. Blutes. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901, S. 503.
Hofmann. Die Rolle des Fe bei der Blutbildung. Virch Arch. Bd. 160. 1900. S. 235.
Hunter, W. S. Kap. XIII, Litt.
Jacobi. D. med. Wochenschr. 1901. S. 63. V.
Japha. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900.
Kieseritzky. D. Ärzte-Zeitung. 1902.
Kunkel. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61. 1895. S. 595.
Lazarus-Ehrlich. Die Anämie. I. Th. 1898.
Löwenthal. D. med. Wochenschr. 1902.
Merestang. Arch. de méd. navale. 1889.
Maccallum. Journ. of Physiol. 1894. S. 268.
Müller, Frz. Exper. Beiträge zur Eisentherapie. D. med. Wochenschr. 1900. S. 830.
Plehn, A. Über Tropenanämie etc. D. med. Wochenschr. 1899. Nr. 28/30.
Quincke u. Hochhaus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 37. 1896. S. 159.
Rosenstein. D. med. Wochenschr. 1899. Nr. 17.
Schaumann. Die pernic. An. im Lichte der modernen Gifthypothese. Volkmann's Sammlung. Nr. 287. 1900.
Scheer, van der. Over tropische Anämie. Tijdschr. voor Genesk. voor Nederl.-Ind. 1890. H. 4/5.
Scheube. Tropenklima. Eulenburg's Realencyklop. III. Aufl.
Schönenberger. Der Einfluſs des Lichtes auf den tierischen Organismus. Diss. Berlin. 1898.
Schreiber u. Hagenberg. Zur Lehre vom Aderlaſs. Centralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrankh. 1901. Nr. 11.
v. Starck. Der Indoxyl- und Urobilin-Gehalt des Harnes bei der sog. Schulanämie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900. S. 421.
Swirski. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74. 1899. S. 466.
Tallquist. Über exper. Blutgift-Anämien. Helsingfors. 1899.
Tauszk. Hämatol. Unters. am hungernden Menschen. Wien. klin. Rundschau. 1896. Nr. 18.

XIII. Kapitel.

Die progressive perniciöse Anämie.

Die im vorliegenden Kapitel abzuhandelnde Krankheitsform wurde im Jahre 1868 von Biermer anatomisch und klinisch zuerst genauer präzisiert und damit der Pathologie einverleibt.

Indes war darum diese Krankheit den älteren Ärzten keineswegs unbekannt und besonders in Lebert's „Grundzügen der ärztlichen Praxis", Tübingen 1868, finden sich Beobachtungen über idiopathische Anämie mit tödlichem Ausgang unter der Bezeichnung als „essentielle Anämie" erwähnt, desgleichen in den Werken über spezielle Pathologie und Therapie von Schönlein, Canstatt, Wunderlich u. a.

Schon im Jahre 1843 finden wir einen sicheren Fall von perniciöser Anämie von Marshall Hall, im Jahre 1852 zwei derartige von Barclay beschrieben. In der nächsten Zeit wurden von Lauth und sodann von Lebert eine Anzahl derartiger Fälle veröffentlicht, welche während der Gravidität entstanden waren und von Lebert als „Puerperalchlorose" bezeichnet wurden. Eine kurze, aber sehr treffende Schilderung gab sodann im Jahre 1855 von dieser Krankheit Addison bei Gelegenheit der Besprechung der Bronzekrankheit, spätere Beobachtungen rühren von Wilks, Zenker, Chalot, Trousseau, Cazenave, ferner von Grohé, Perroud und wiederum von Lebert her.

Der Ruhm aber, das ganze eigenartige klinische Bild dieser Erkrankungen in vollem Umfange und mit gröfster Schärfe erfafst und der ärztlichen Welt bekannt gegeben zu haben, gebührt Biermer, welcher in kurzer Form im Jahre 1868 auf dem Naturforscher-Kongrefs zu Dresden, ausführlicher aber im Jahre 1871 in der ärztlichen Gesellschaft des Kanton Zürich seine Beobachtungen über 15 derartige Fälle vortrug. In diesem hochbedeutsamen Vortrage schilderte Biermer mit gröfster Klarheit das klinische Bild derartiger Anämien so erschöpfend,

dafs die Symptomatologie derselben bis heute in den grofsen Zügen kaum nennenswert bereichert worden ist.

Von Lebert ist diese Krankheit als „essentielle Anämie", von Pepper als „Anaematosis", von Quincke als „perniciöse Anämie", von Lépine als „progressive Anämie" und neuerdings von vielen als „schwere primäre Anämie" bezeichnet worden.

Der von Biermer eingeführte Krankheitsbegriff der „progressiven perniciösen Anämie" verdient auch heute noch beibehalten zu werden, obwohl es richtiger wäre, von progressiver „maligner" Anämie zu sprechen, da nicht alle Fälle wirklich perniciös verlaufen. In kürzerer Weise kann man die Krankheitsform ihrem Entdecker zu Ehren als „Biermer'sche Anämie" bezeichnen.

Diese Form der Blutarmut nun zeitigte, nachdem die Aufmerksamkeit durch Biermer auf dieselbe gelenkt war, eine ganz gewaltige Litteratur, welche besonders in Bezug auf die anatomischen Veränderungen am Herzmuskel und Knochenmark zu interessanten Resultaten führte, und auf die Physiologie und Pathologie der Blutbildung manches Licht geworfen hat.

Erwähnenswert sind zunächst aus der älteren Litteratur besonders die anatomischen Untersuchungen von Ponfick „über das Fettherz", von Pepper, Scheby-Buch, Bradbury, Cohnheim, Osler und Gardner, E. Neumann, Litten und Orth, P. Grawitz über die Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anämie.

Die Symptomatologie ist im grofsen und ganzen später verhältnismäfsig wenig ausgebaut worden, eine Reihe klinisch wichtiger Thatsachen verdanken wir aus der ersten Zeit nach dem Bekanntwerden der Arbeit Biemers zunächst Immermann, Gusserow, Manz, Pye-Smith, Quincke, Lépine, H. Müller und besonders Eichhorst, welcher im Jahre 1878 die ganze bisherige Kasuistik zusammenfassend bearbeitete und auf Grund einer grofsen Zahl von eigenen Beobachtungen eine anatomisch und klinisch erschöpfende Darstellung aller hier in Frage kommenden Verhältnisse gab. Besonders wertvoll ist die hier gegebene ausführliche Zusammenstellung der gesamten älteren Litteratur, auf welche für spezielle Studien hiermit verwiesen wird.

Definition des Krankheitsbegriffes.

Schon in der ersten Zeit nach dem Erscheinen der Biermer'schen Publikationen traten Meinungsverschiedenheiten über die Begrenzung des hier vorliegenden Krankheitsbildes auf, welche besonders aus der Beobachtung heraus entstanden, dafs manche unserer bestgekannten Krankheiten einen ganz ähnlichen Zustand von Anämie hervorzurufen

vermögen, wie ihn die Biermer'sche Beschreibung bietet. Schon bald nach dem Bekanntwerden derselben wurde von Immermann eine grofse Zahl von okkasionellen Momenten aufgeführt, welche den Ausbruch einer progressiven perniciösen Anämie begünstigen könnten, und es ist nach meiner Auffassung ein besonderes Verdienst von Eichhorst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, dafs zum Begriffe der progressiven perniciösen Anämie das Fehlen primärer Organerkrankungen zu postulieren sei, wenn auch in der Biermer'schen Definition dieses Postulat nicht mit voller Schärfe hervortrat.

Im weiteren Verlaufe hat sich fast jeder Autor, der über diese Krankheit geschrieben, seine eigene Einteilung gebildet, in welcher bald mehr eine strenge Trennung der ätiologisch dunklen, sog. essentiellen oder idiopathischen schweren Anämien von den symptomatischen vertreten wird, bald die ganze Schar der schweren anämischen Zustände in eine Gruppe zusammengefafst wird, und für diese letztere Einteilung schien besonders die hochwichtige Entdeckung zu sprechen, welche man bei der perniciösen Anämie der Gotthard-Tunnel-Arbeiter machte, indem man die parasitäre Ätiologie dieser Anämien in dem Schmarotzertum der Anchylostomen bei diesen Kranken erkannte. Gerade diese Tunnel- und in späteren Beobachtungen Ziegeleiarbeiter zeigten den ausgesprochenen Symptomenkomplex der perniciösen Anämie, und der ätiologische Zusammenhang wurde in evidenter Weise durch den Heilerfolg nach der Abtreibung der Darmparasiten erwiesen.

In präziser Weise hat Birch-Hirschfeld die Zusammenfassung aller schweren anämischen Zustände, gleichgültig welchen ätiologischen Ursprunges unter Hervorhebung gewisser gemeinsamer pathologischer und anatomischer Merkmale in einem Referat gelegentlich des XI. Kongresses für innere Medizin (1892) vertreten. Birch-Hirschfeld fafst unter diesem Begriffe — im Gegensatze zu leichten sekundären Anämien — alle Zustände zusammen, welche mit Degeneration und Verminderung der roten Blutkörperchen, mit daraus hervorgehendem Eiweifszerfall und Fettdegeneration verschiedener Organe, namentlich des Herzens einhergehen, wobei wahrscheinlich ein erhöhter Zerfall von roten Blutkörperchen bei ungenügender Regeneration das Hauptmoment bildet. Er fafst deshalb alle Anämien zusammen, welche durch wiederholte Hämorrhagien, Störungen des Magen-Darmkanals, Darmparasiten, Schwangerschaft und Puerperium, infektiöse Prozesse, Syphilis, Malaria, idiopathische oder kryptogenetische Infektion oder Autointoxikation entstanden sind. Nach Birch-Hirschfeld liegt keine Veranlassung vor, auf Grund ätiologischer Momente hiervon als „wahre“ perniciöse Anämien diejenigen auszusondern, bei denen keine

nachweisbaren Ursachen vorhanden sind, da bei diesem negativen Kriterium die Diagnose immer erst post mortem zu stellen ist.

Eine derartige Zusammenfassung der schweren anämischen Zustände ist vom anatomischen Standpunkte gewifs gerechtfertigt, für klinische Zwecke dagegen ist eine Trennung gewisser schwerer sekundärer Anämien von denjenigen, welche wir als eigentliche primäre bezeichnen, aus folgenden Gründen geboten:

Es ist nämlich gegen die Birch-Hirschfeld'sche Begriffsbestimmung einzuwenden, dafs auch nach dieser die Diagnose zumeist erst post mortem zu stellen ist, da ein Blutkörperchenzerfall bei sehr vielen krankhaften Prozessen zu beobachten ist, welche mit unserer Krankheit nichts gemein haben, da die Fettdegeneration des Herzens immer erst bei der Sektion zu konstatieren ist, und da das dritte Kriterium, nämlich der gesteigerte Eiweifszerfall bei schweren Anämien nach den neueren Untersuchungsergebnissen keineswegs ein konstantes Vorkommnis bei denselben bildet. Wir werden im Gegenteil bei Besprechung der diagnostischen Schwierigkeiten in derartigen Krankheitsfällen sehen, dafs sich gewisse schwere sekundäre Anämien gerade durch den gesteigerten Eiweifszerfall von den eigentlichen primären Anämien unterscheiden.

Ganz besonders aber ist gegen die erwähnte Begriffsbestimmung geltend zu machen, dafs dabei die verschiedenartigsten Krankheitszustände zusammengeworfen werden, welche ihrem ganzen Wesen nach untereinander in stärkstem Mafse differieren, denn es ist ohne weiteres klar, dafs eine schwere Anämie infolge eines Magenkrebses, eine solche nach dem Überstehen einer septischen Erkrankung, nach chronischer Malaria und endlich wiederum eine andere infolge der Ansiedelung von Dochmien im Darme eine vollständig andere Bedeutung haben.

Ich halte daher den von Birch-Hirschfeld und von anderen vertretenen Standpunkt, alle schweren Anämien, gleichgültig welchen Ursprunges, zusammenzufassen und von dem Gesichtspunkte des einzigen gemeinsamen Symptoms, nämlich der schweren Blutalteration, zu betrachten, lediglich für theoretisch berechtigt, aber nicht für praktisch nützlich.

Betrachtet man die Verhältnisse vom praktisch-klinischen Standpunkt, so wird man in jedem einzelnen Krankheitsfalle, bei dem uns eine schwere Blutarmut entgegentritt, mit allen Hilfsmitteln der Diagnostik ergründen müssen, ob bei dieser Anämie ein in den tieferen Organen sitzendes Carcinom, eine chronische Eiterung oder ein anderes in wohlbekannter Weise schädigendes Moment vorhanden ist, denn die Prognose und Therapie basiert auf der Erkennung des Grund-

leidens, und wie wir sehen werden, ist es ganz aussichtslos, schwere Anämien, mögen sie entstanden sein auf dieser oder jener Basis, lediglich durch solche Mittel zu heilen, welche auf die Blutbildung Einfluſs haben, sondern die Therapie muſs in jedem einzelnen Falle mit der Beseitigung des Grundleidens beginnen, und erst hinterher kann man versuchen, auf das Blut direkt einzuwirken.

Ich bin auf Grund des Studiums zahlreicher in der Litteratur mitgeteilter Fälle der Ansicht, daſs gerade die Vernachlässigung dieses wichtigen Grundsatzes zu der äuſserst ungünstigen Beurteilung des Krankheitsverlaufes der perniciösen Anämie geführt hat, weil man allzusehr die Blutveränderung als solche in den Vordergrund der klinischen Betrachtung gestellt und zu beeinflussen gesucht hat.

Es ist vielmehr bei diesen wie bei allen anderen inneren Erkrankungen Pflicht, unter genauester Berücksichtigung der Anamnese und des ganzen Krankheitsbefundes, einschlieſslich des Blutbefundes, die Diagnose zu stellen, und nicht umgekehrt aus der mikroskopischen und sonstigen physikalisch-chemischen Veränderung des Blutes die Diagnose zu konstruieren, da es, wie gesagt, eine „pathognomonische“ Blutbeschaffenheit bei perniciöser Anämie nicht giebt.

Der prinzipielle Unterschied der progressiven perniciösen Anämie gegenüber anderen schweren Anämien liegt meines Erachtens überhaupt nicht in dem Blutbefunde, auch nicht so sehr in der Verschiedenheit der ätiologischen Momente, sondern wesentlich in dem klinischen Verlaufe. Es lassen sich in den einzelnen Fällen von progressiver perniciöser Anämie bei sorgfältigem Nachforschen fast immer schädigende Momente nachweisen, welche die Entwickelung einer Anämie hervorgerufen haben können, das eigentlich Charakteristische dieser Krankheit aber ist, daſs die Anämie nicht ohne weiteres durch regenerative Prozesse in den blutbildenden Organen beseitigt wird, wenn das anämisierende Moment entfernt ist, wie wir es selbst bei schweren Carcinom-Anämien sehen, wenn z. B. das Pylorus-Carcinom exstirpiert ist, oder wenn bei einem Ankylostomum-Kranken die Würmer abgetrieben sind, daſs vielmehr auch nach Beseitigung der Ursache eine fehlerhafte Richtung in der Blutbildung bestehen bleibt, die sich in ungenügender Neubildung krankhafter Zellen, vielleicht auch in dauernd vermehrtem Untergange derselben äuſsert.

Es handelt sich demnach bei der progressiven perniciösen Anämie um eine krankhafte Zellthätigkeit, welche mit derjenigen bei anderen Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes und Fettsucht besonders das

Gemeinsame hat, dafs die Zellbildung mit grofser Hartnäckigkeit in der fehlerhaften Richtung beharrt.

Auf Grund dieser Erkenntnis rate ich, wenigstens einstweilen die verschiedenen Gruppen von perniciöser Anämie, deren Entstehung nicht durch manifeste Organveränderungen, Geschwülste oder Parasiten zu erklären ist, gesondert zu betrachten und wegen ihrer mannigfachen Eigentümlichkeiten, besonders auch wegen der Therapie, nicht mit allen anderen Organerkrankungen zusammen zu behandeln, bei denen sich mehr oder minder häufig eine — sit venia verbo — perniciöse Blutbeschaffenheit findet, denn es würden hierbei die heterogensten Krankheiten zusammenkommen. Richtig wäre vielmehr nur, aus allen diesen verschiedenen pathologischen Prozessen diejenigen Schädlichkeiten zu ermitteln, welche als „anämisierende Prinzipien“ anzusehen sind, sie miteinander zu vergleichen und hieraus Schlüsse auf die Ätiologie der Anämien im allgemeinen zu ziehen, im übrigen gehören diese verschiedenen Krankheiten ebensowenig zu einander wie andere Gruppen, denen ein auffälliges Symptom wie etwa Albuminurie oder Glykosurie gemeinsam ist.

Vorkommen und Entwickelung der Krankheit.

Die perniciöse Anämie gehört keineswegs zu den sehr seltenen Krankheiten, sondern findet sich besonders in grofsen Städten verhältnismäfsig häufig, wie die Statistiken der grofsen Krankenhäuser, z. B. in Berlin ergeben, aus welchen Lazarus für den Zeitraum von 1887 bis 1898 274 Krankengeschichten von perniciöser Anämie ermittelt hat, welche 2 ‰ sämtlicher innerer Erkrankungen ausmachten. Ob in der ländlichen Bevölkerung die Krankheit thatsächlich seltener vorkommt, läfst sich wegen der Schwierigkeit derartiger Statistiken nicht bestimmt sagen.

Seit den Mitteilungen von Biermer, Gusserow und Eichhorst ist es bekannt, dafs in der Schweiz und anscheinend besonders in der Gegend von Zürich diese Krankheitsfälle verhältnismäfsig häufig zur Beobachtung kommen, während andererseits z. B. von München berichtet wird, dafs hier diese Erkrankungen nur äufserst selten auftreten. Worauf das gehäufte Vorkommen in der Schweiz beruht, ist noch bis heute absolut unklar.

In Bezug auf das Lebensalter, in dem die Krankheit zur Entwickelung kommt, ist zu bemerken, dafs das 3.—4. Dezennium augenscheinlich am stärksten bevorzugt ist, doch kommen vereinzelte Fälle nach den Angaben von Monti, Escherich, Theodor u. a. schon in frühester Jugend vor, und auch in höherem Alter kann sich die Krankheit entwickeln. Ich selbst beobachtete eine 62jährige Arbeiterfrau

mit den ausgeprägten Symptomen dieser Krankheit, welche eine derartige Besserung ihres Zustandes erfuhr, daſs sie als geheilt entlassen werden konnte.

Von den Geschlechtern ist, wie alle Statistiken lehren, das weibliche Geschlecht unzweifelhaft das bei weitem häufiger von der Krankheit befallene. So waren nach Lazarus von den erwähnten 274 Kranken der Berliner städtischen Krankenhäuser 172 weiblichen und 102 männlichen Geschlechts.

Erwähnenswert ist, daſs die Krankheit in den ärmeren Ständen allem Anschein nach häufiger als in den wohlhabenderen auftritt, wenn es auch unzweifelhafte Beobachtungen giebt, bei welchen sich das typische Krankheitsbild bei Angehörigen der bestsituierten Stände entwickelt.

Über familiäre und sonstige Dispositionen ist wenig Sicheres bekannt. Eine Beobachtung von Sinclair und Eshner, wonach mehrere Angehörige derselben Familie an perniciöser Anämie erkrankten, wird von manchen Seiten in Bezug auf die Diagnose angezweifelt.

Für die Diagnose und das Verständnis dieser Krankheit ist die Erforschung der Entwickelung der Krankheit von gröſster Wichtigkeit, und es muſs daher der genauesten Erhebung der Anamnese in solchen Fällen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es sei hierbei ausdrücklich hervorgehoben, daſs es bei diesen Kranken nicht genügt, den allgemeinen Daten über die Vorgeschichte, wie sie nach klinischem Gebrauche in Bezug auf frühere Erkrankungen, subjektive Wahrnehmungen etc. festgestellt werden, nachzuforschen, sondern es ist unbedingt notwendig, über die tägliche Lebensweise dieser Kranken, die Art ihrer Ernährung, ihrer Beschäftigung, Wohnung etc. die genauesten Nachforschungen anzustellen.

Folgende Punkte sind in der Vorgeschichte dieser Krankheit besonders zu berücksichtigen. Über den Beginn der Krankheit lauten fast immer die Angaben übereinstimmend dahin, daſs die Entwickelung der Blutarmut sich ganz allmählich schleichend und dauernd zunehmend gestaltet hat, ohne daſs besonders sinnfällige Ursachen bei der Entstehung mitgewirkt haben. Seltener wird angegeben, daſs die Krankheit im Anschlusse an überstandene Krankheiten, z. B. Influenza oder Typhus sich entwickelt hat. Ferner ist von Wichtigkeit das Überstehen von Syphilis, ferner überstandene Schwangerschaften und Geburten, sowie allgemeine schwächende Einflüsse, wie z. B. langdauernde Laktation. Die Verhältnisse der Ernährung erfordern, wie gesagt, die sorgfältigste Beachtung, und man erhält hier, wenn man sich über die tägliche Lebensweise informiert, häufig ganz erstaunliche Angaben, z. B. von Frauen, welche als Wäscherinnen oder Aufwärterinnen

schwere körperliche Arbeiten zu verrichten haben, und dabei lange Zeiten hindurch sich ganz wesentlich von Kaffee, Schwarzbrot und allenfalls schwer verdaulichem, fettdurchwachsenem Fleich, Speck und Hülsenfrüchten ernähren. In vielen Fällen kommen hierzu Unregelmäſsigkeit in der Einnahme der Nahrung, d. h. es werden abnorm lange Pausen zwischen den Mahlzeiten gemacht und dann wieder übertrieben groſse Quantitäten von Nahrungsmitteln, meist schwer verdaulicher Art auf einmal genossen.

Eine häufige Angabe ist ferner, daſs die Kranken allmählich vollständig den Appetit verloren haben, wodurch wiederum die Nahrungsaufnahme sich noch ungünstiger gestaltet hat. Im engen Anschlusse hieran lauten die Angaben über die Verdauung dahin, daſs in den meisten Fällen Störungen irgendwelcher Art schon lange Zeit bestanden haben. Ein Gefühl von Völle im Unterleib, Auftreibung des Leibes, Verstopfung abwechselnd mit Durchfällen, Blähungen werden fast ausnahmslos geklagt, und besonders sind es wiederum Frauen und zwar besonders solche, bei welchen durch verschiedene überstandene Graviditäten die Muskulatur der Bauchdecken erschlafft ist, wodurch sich Lageveränderungen und muskuläre Erschlaffungen der Därme entwickelt haben.

Wichtig sind auch bei vielen Frauen nicht nur der niederen, sondern meist noch in stärkerem Maſse der wohlsituierten Stände die Angaben über das Verhalten der Stuhlentleerungen, und nicht selten bekommt man die Auskunft, daſs diese seit Monaten und Jahren nur etwa 2—3mal, manchmal noch seltener in der Woche erfolgen. Bekanntlich sind es besonders die Hysterischen, bei welchen sich diese Unregelmäſsigkeiten oft in ganz erstaunlicher Weise ausbilden.

Bei den Frauen höherer Stände sind es ferner besonders geistige Überarbeitungen, welche in übertriebenem Maſse und auf Kosten einer gesundheitsmäſsigen Ernährung des Körpers ausgeführt werden, wozu häufig auch noch körperliche Strapazen kommen, wie sie die Berufsarten verschiedener weiblicher Erwerbszweige heutzutage mit sich bringen. Dazu kommt, daſs im harten Kampfe ums Dasein von Frauen und Mädchen diese starken körperlichen und geistigen Strapazen meist ohne Rücksicht auf das allgemeine Wohlbefinden, z. B. auf bestehende Menstruation ausgeführt werden müssen, so daſs sich hier für den an und für sich empfindlicheren und weniger widerstandsfähigen weiblichen Organismus eine ganze Reihe von Schädlichkeiten häuft.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Anamnese bildet das Bestehen chronischer Blutungen, welche besonders aus chronischen Magengeschwüren stammen können und sich daher vornehmlich dann finden, wenn noch anderweitige auf ulcus ventriculi deutende Beschwerden

vorhanden sind. Ferner sind es chronische uterine Blutungen, die hier in Frage kommen, und von Ewald wurde neuerdings auf das Bestehen chronischer hämorrhoidaler Blutungen als Ursache für die Entwickelung einer perniciösen Anämie hingewiesen.

Endlich sind Nachforschungen über etwaige Giftwirkungen von grofser Wichtigkeit, wobei es sich sowohl um solche Gifte handelt, welche durch die Atmung, wie auch durch die Verdauungsorgane aufgenommen werden können. Es kann sich hier z. B. um chronische Kohlenoxyd-Einatmungen handeln, wie ich selbst bei einer Plätterin beobachtete, bei welcher chronische Einatmungen geringer Kohlenoxydmengen mit aller Wahrscheinlichkeit als Grundursache des Leidens anzusehen waren. Ferner ist besonders an chronische Vergiftungen mit Blei, Arsen, vielleicht auch **Morphin** und anderen selteneren Stoffen zu denken.

Symptome.

Das auffälligste Symptom dieser Krankheit besteht in der starken **Blässe** der Patienten, welche sich an der ganzen Haut, besonders aber auch an den Schleimhäuten in deutlichster Weise ausprägt. Speziell fällt das vollständige Erblassen der Lippen in die Augen und bildet einen Gegensatz zu den Erscheinungen bei schwer anämischen Tuberkulösen, bei denen bekanntlich zumeist das Lippenrot auffällig mit der sonstigen Blässe kontrastiert. Dieser Unterschied beruht darauf, dafs bei den Tuberkulösen zwar ebenfalls eine hochgradige Blutarmut besteht, die aber vorzugsweise auf einer Verringerung der Gesamtblutmenge beruht, während der einzelne Blutstropfen eine völlig normale Färbekraft aufweisen kann, so dafs das unter der transparenten Lippenschleimhaut zirkulierende Blut auffällig rot durchschimmert, während bei unseren Anämischen der einzelne Blutstropfen in höchstem Mafse an Blutrot verarmt ist. Häufig spielt die Blässe unserer Kranken ins Graue oder Gelbliche und bedingt eine allgemeine fahle Färbung der Haut.

Der Gesichtsausdruck der Kranken ist schwer leidend, das Fettpolster und die Muskeln sind in mäfsigem Grade abgemagert, aber nur sehr selten in derartig starkem Mafse, wie man es bei Anwesenheit maligner Tumoren findet. Die Muskeln selbst sind ungemein welk, schlaff und kraftlos, alle Bewegungen werden in einer Weise ausgeführt, dafs man die starke Anstrengung spürt, die sie dem Kranken kosten. Die Haut ist im übrigen meist trocken und schuppt leicht.

In vorgeschrittenen Fällen finden sich **Blutungen** zumeist in Form kleiner Petechien besonders an den Streckseiten der Extremitäten und manchmal in grofser Massenhaftigkeit und Ausdehnung. Diese

Hautblutungen, welche stets einen hohen Grad vorgeschrittener Kachexie andeuten, pflegen mit Blutungen anderer Organe gleichzeitig vorzukommen, und zwar sind es besonders Blutungen an der Retina, die häufig schon in früheren Stadien zu beobachten sind, ferner Blutungen der Schleimhaut des Mundes, der Nase und der oberen Luftwege. Aufserdem finden sich bei vorgeschrittenen Krankheitsfällen Ödem an den Beinen, am Rücken, gegen Ende des Lebens auch in den serösen Höhlen der Brust und des Bauches.

Diese hämorrhagische Diathese ist hier wie bei anderen Kachexien, z. B. Schrumpfniere, Lebercirhose, Leukämie und Pseudoleukämie ein toxhämisches Zeichen, welches auf die Anwesenheit deletärer Stoffe in der Blutzirkulation hindeutet. Sie unterscheidet daher diese perniciösen Anämien von der grofsen Mehrzahl der symptomatischen Anämien leichteren Grades und bildet somit einen sicheren Anhaltepunkt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung.

Am **Zirkulationsapparat** fällt eine sehr geringe Entwickelung der Hautgefäfse auf. Die Hautvenen erscheinen bei längerem Bestehen der Krankheit schlaff und von geringem Volumen.

Das Herz zeigt meist normale Perkussionsgrenzen oder eine mäfsige Verbreiterung der Grenzen sowohl nach rechts als nach links. Die Herztöne sind auffälligerweise in manchen schon weit vorgeschrittenen Fällen ganz oder fast ganz rein, während sich in anderen Fällen systolische Geräusche an allen Ostien und in ganz vereinzelten Fällen diastolische Geräusche bemerkbar machen, die, wie die Obduktion zeigt, nicht auf organischen Klappenveränderungen beruhen. In einzelnen wenigen Fällen findet man auch das sonst vorzugsweise bei Chlorose vorkommende Venengeräusch. Der Puls ist beschleunigt, meist klein, leicht unterdrückbar, häufig auffällig dickrot.

Der **Respirationsapparat** zeigt meist eine Beschleunigung der Atmung, welche ebenso wie die Pulsbeschleunigung durch die Verminderung der Sauerstoffträger im Blute zu erklären ist und in vorgeschrittenen Stadien manchmal zu einer qualvollen Dyspnoe führt. Blutungen in den oberen Luftwegen wurden bereits erwähnt.

Am **Verdauungsapparate** finden sich folgende wichtige Veränderungen. In den meisten Fällen von perniciöser Anämie besteht eine auffällige Appetitlosigkeit, welche sich geradezu bis zum Widerwillen gegen Speisen jedweder Art steigern kann.

Im Munde tritt öfters Entzündung der Schleimhaut auf, welcher neuerdings von Hunter (Litt. 4 u. 5) eine besondere ätiologische Bedeutung beigelegt wird, jedoch ist es sehr fraglich, ob diese Stomatitiden wirklich als primäre Ursachen der Anämie anzusehen sind, oder

Nervenerscheinungen bei perniciöser Anämie auf Giftwirkungen zurückführen wollte, denn ganz unzweifelhaft führt schon die Verringerung des Blutrotes zu Alterationen des Nervensystems, wie man bei akuten Störungen der Blutzufuhr nach dem Gehirn beobachten kann, wobei Sensibilitätsstörungen, zumal des Tastsinnes, Aufhebung der Reflexe und schliefslich sogar grobe anatomische Veränderungen hervorgerufen werden können, ohne dafs hierbei von Giftwirkung die Rede wäre.

In einer ausführlichen Arbeit von Lapinski sind diese Verhältnisse neuerdings eingehend beschrieben, und von Scagliosi wurde nachgewiesen, dafs nach einem akuten Blutverluste, wo von Toxinwirkung keine Rede sein konnte, im Gehirn bei Anwendung der Nissl'schen Färbung ein deutlicher Zerfall und Schwund der Nissl'schen Körperchen in den Pyramidenzellen der Rinde sich fanden und auch im Kleinhirn analoge Veränderungen in den Purkinjé'schen Zellen sowie in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes auftraten.

Man wird also bei der Analysierung der Symptome des Nervensystems unterscheiden müssen zwischen den dauernden, auf organischer Läsion beruhenden Ausfallerscheinungen und den vorübergehenden, welche zum Teil wohl ebenfalls durch Giftstoffe, zum Teil aber auch wohl durch mangelhafte Versorgung der nervösen Centralapparate mit Sauerstoff zu erklären sind. Veränderungen an den peripherischen Nerven kommen anscheinend gar nicht oder nur selten zur Beobachtung.

Versuche bei Tieren, durch künstlich erzeugte Anämie organische Erkrankungen des Rückenmarkes hervorzurufen, wie dies von Vofs durch wiederholte Anwendung von verschiedenen Blutgiften, besonders Pyrodin, versuchte, führten zu keinem positiven Resultat, obwohl es gelang, die künstlich anämisch gemachten Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten. Doch sind aus diesen negativen Versuchen am Tiere naturgemäfs keinerlei bindende Schlüsse für die Verhältnisse bei der perniciösen Anämie des Menschen zu ziehen.

Der Stoffwechsel der perniciös Anämischen beansprucht in Rücksicht auf die ganze Deutung des Krankheitsbildes ein besonderes Interesse. Von jeher fiel bei der Betrachtung dieser Kranken auf, dafs zwar eine unzweifelhafte allgemeine Kachexie bestand, aber doch keine so starke Abmagerung wie bei der Carcinom-Kachexie, dafs vielmehr das Fettpolster und auch die Muskulatur selbst in weit vorgeschrittenen Fällen ein verhältnismäfsig gut erhaltenes Volumen zeigen können. Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, dafs ein besonders gesteigerter Gewebsverlust bei diesen Kranken nicht vorhanden sei, und in exakten Stoffwechseluntersuchungen wurde zuerst durch von Noorden in sicherer Weise gezeigt, dafs die Fähigkeit dieser Kranken, leicht verdauliche Eiweifsstoffe und Fett zu assimilieren, keineswegs gestört ist. Im Gegenteil fand von Noorden bei einem derartigen Falle keinen erhöhten Eiweifszerfall, sondern sogar leicht zu erzielenden Eiweifsansatz.

Diese Beobachtungen sind neuerdings von verschiedenen Autoren bestätigt worden, und es fanden v. Stejskall und Erben einen mäfsig gesteigerten Eiweifszerfall, v. Morazewski und Straufs völlig normale Ausnutzung der gereichten Nahrung. Bei allen diesen Stoffwechseluntersuchungen ist indes zu berücksichtigen, dafs aus technischen Gründen dem Kranken nur die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel, wie Milch, Zucker, Butter, Weifsbrot, Schabefleisch gereicht wurden, so dafs man nur so viel mit Sicherheit sagen kann, dafs die perniciös Anämischen imstande sind, die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel in normaler Weise auszunutzen, während aus naheliegenden Gründen derartige Versuche mit schwer verdaulicher, grober gemischter Kost nicht gemacht sind, so dafs man nicht so weit gehen darf, aus der Assimilationsfähigkeit dieser Patienten für leicht resorbierbare Stoffe eine allgemeine Intaktheit ihrer Assimilation zu schliefsen.

Neuere Stoffwechseluntersuchungen, welche Rosenquist bei schwerer Bothriocephalus-Anämie ausführte, ergaben, dafs bei längerer Beobachtungszeit deutliche periodische Unterschiede im N-Stoffwechsel auftreten, und dafs auf Zeiten des gesteigerten Eiweifszerfalls infolge der Produktion von Giftstoffen durch den Wurm andere Perioden folgen, in denen trotz der Anwesenheit des Wurmes die N-Zersetzung zurückgeht und sogar eine N-Retention eintreten kann.

Mit Recht schliefst Rosenquist, dafs bei anderen perniciösen Anämien ein gleiches Verhalten anzunehmen ist, was ja auch aus den Untersuchungsergebnissen der oben citierten Autoren hervorgeht.

Thatsächlich bestehen, wie die Erfahrungen bei den in Heilung übergehenden Fällen ergaben, auf der Höhe der Erkrankung durchweg erhebliche Gewichtsverluste, und mit der fortschreitenden Besserung des Blutbefundes geht eine Zunahme des Körpergewichtes durchweg parallel, wie die am Schlusse beigefügten Krankengeschichten zeigen.

Diese Erscheinung erklärt sich zum Teil aus der für gewöhnliche grobe Kost unzweifelhaft verringerten Resorptionsfähigkeit des Darmes, zum Teil aus der hochgradigen Appetitlosigkeit, die zu vollständiger Inanition führen kann, und schliefslich ebenfalls aus der zeitweise eintretenden Steigerung des Stoffzerfalls.

Auch über den Sauerstoffverbrauch dieser Kranken liegen Untersuchungen vor, welche ergeben haben, dafs derselbe sich in vollständig normalen Grenzen abspielt, so dafs man annehmen mufs, dafs das Blut dieser Kranken trotz der aufserordentlich grofsen Verminderung des Hämoglobins vollständig imstande ist, das Sauerstoffbedürfnis des Kranken zu decken.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Auftreten von pathologischen Produkten des Eiweifsstoffwechsels, welche man nach allen bisherigen Beobachtungen in engen Zusammenhang mit der Entstehung dieser schweren Anämien bringen mufs. So findet man im Urin dieser Kranken der Mehrzahl nach auffällige Mengen von Indikan, welches, an und für sich verhältnismäfsig indifferent, einen sicheren Mafsstab für die Bildung von Produkten der Eiweifsfäulnis abgiebt, so dafs wir aus der gröfseren oder geringeren Menge dieses Farbstoffes einen deutlichen Hinweis auf vermehrte Eiweifsfäulnis im Darme besitzen, und von fast sämtlichen Autoren auf diesem Gebiete wird das auffällig häufige und starke Auftreten von Indikan bei diesen Kranken betont. Auch kann ich nach eigenen Erfahrungen hinzufügen, dafs die Indikanausscheidungen schwinden, sobald die Krankheit in Besserung übergeht.

Wirkliche Giftkörper sind von Hunter im Urin nachgewiesen worden in Form von Putrescin und Cadaverin (Pentamethylendiamin). Der Versuch, die Giftigkeit des Urins solcher Patienten nach der Methode von Bouchard zu prüfen, ist bisher nicht eindeutig ausgefallen (Straufs). Offenbar besitzen wir noch kein sicheres Reagenz im Tierexperimente, um diese Giftstoffe des Urins mit Sicherheit nachzuweisen.

Von Bedeutung ist ferner das Auftreten von Hydrobilirubin im Urin, welches unter den gegebenen Verhältnissen auf einen vermehrten Untergang von roten Blutkörperchen bezogen werden kann. Thatsächlich läfst sich eine vermehrte Ausscheidung desselben im Urin in vielen Fällen nachweisen, doch kann man einen wirklichen Paralellismus zwischen diesen Ausscheidungen und dem Verhalten der Blutmischung aus mancherlei Ursachen nicht konstruieren.

Albuminurie besteht in einzelnen Fällen, doch ist dieses Symptom eins der selteneren und von keiner besonderen Bedeutung.

Die Nierenfunktion wurde von Straufs mittels der Gefrierpunktsmethode untersucht und ein annähernd normaler Wert ($s = 1{,}44$) gefunden.

Harnsäure wurde von Quincke vermehrt im Urin nachgewiesen, doch ist dieser Befund nicht konstant.

Leucin und Tyrosin wurden in vorgeschrittenen Fällen von Laache und v. Noorden nachgewiesen, sind aber ebenfalls keine steten Folgen der Erkrankung, ebensowenig wie die Befunde von Aceton und Diacetessigsäure (v. Noorden), die sich hier, wie bei anderen schweren Kachexien gelegentlich finden.

Ehrlich-Lazarus und Schaumann geben an, dafs Diazoreaktion niemals bei der perniciösen Anämie vorkommt, ebenso wenig ist bisher das Auftreten von Zucker im Urin beobachtet worden.

Die Körperwärme der perniciös Anämischen ist in vielen Fällen, wie schon Biermer beobachtete, zeitweise gesteigert, und nach eigenen Erfahrungen kann ich hinzufügen, dafs nur sehr wenig Fälle von perniciöser Anämie ohne jegliche Temperatursteigerung verlaufen. Ein besonderer Typus des Fiebers ist bei diesen Kranken nicht zu erkennen, vielmehr handelt es sich um eine febris irregularis, welche zumeist keine hohen Grade erreicht, selten über 39° steigt, manchmal in schweren Fällen den ganzen Krankheitsverlauf begleitet, manchmal wiederum vorübergehend auftritt. In mehreren Fällen bekam ich Patienten mit febriler Störung zur Beobachtung und hatte den Eindruck, als ob nach dem allmählichen Herabgehen der Temperatur ein Umschlag zur Besserung erfolgte, sobald das Fieber geschwunden war. In einigen Fällen hatten wir den Eindruck, als ob das Fieber durch kleine Chinindosen günstig beeinflufst wurde, und im Gegensatz hierzu liefs sich in einem Falle eine ganz offenbare Steigerung der Fieberbewegung infolge von Arsengebrauch beobachten.

Die Entstehung dieses anämischen Fiebers wurde anfänglich von Silbermann auf eine Ferment-Intoxikation zurückgeführt, bei welcher das Ferment aus den übermäfsig zu Grunde gegangenen Blutkörperchen entstehen sollte. Neuerdings führt Hunter das Fieber auf bakterielle Infektion des Magen-Darmkanales zurück. Doch läfst sich diese Annahme für die Mehrzahl der Fälle sicher wohl nicht aufrecht erhalten. Nach Rosenquist hängt die Temperatursteigerung mit der Steigerung des Eiweifszerfalles zusammen. Eine wirklich befriedigende Erklärung dieses anämischen Fiebers läfst sich einstweilen nicht geben.

Das Verhalten des Blutes.

Das Blut als Ganzes zeigt, wie schon anfangs erwähnt, von allen Organen die schwersten Veränderungen. Die Farbe des Blutes ist auffällig blafs, der einzelne Tropfen erscheint in hohem Mafse wässerig, so dafs bei dem Auffangen desselben auf einem Objektträger makroskopisch betrachtet zumeist nur in der Mitte ein wirklich roter Farbenton zu bemerken ist, während die Peripherie des Tropfens vollkommen wasserklar erscheint.

Diese schon makroskopisch wahrnehmbare Verwässerung des Blutes prägt sich in exakter Weise an dem Verhalten des spezifischen Gewichtes aus, welches bei schweren Fällen bis unter 1030 sinkt und ebenso an dem Verhalten der Trockenrückstände, welche bis unter 10°/₀ heruntergehen können, so dafs das Blut mehr als 90°/₀ Wasser enthält, gegenüber 78°/₀ in der Norm. Berücksichtigt man, dafs das Blutserum eines Gesunden ein spezifisches Gewicht von 1030 und einen Trockenrückstand von 10°/₀ aufweist, so ergiebt sich, dafs die Ge-

samt-Konzentration des perniciös anämischen Blutes in schweren Fällen bis unter die des normalen Blutserum heruntergehen kann.

Der Eiweifsgehalt des Blutes ist dementsprechend stark vermindert und kann bis etwa auf ein Drittel des Normalen (cf. Beispiele weiter unten) zurückgehen, man findet bei N-Bestimmungen Werte bis 1,03 % herunter.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist stark herabgesetzt, und es ist dies ein Punkt, welcher von chirurgischer Seite, wenn es sich darum handelt, an derartigen Kranken irgend einen operativen Eingriff vorzunehmen, wohl gewürdigt werden mufs, da die Blutstillung bei diesen Patienten auf grofse Schwierigkeiten stöfst. Schon ein kleiner Stich in die äufsere Haut zur Entnahme der kleinen, zur Untersuchung nötigen Blutmengen zeigt in der Regel ein auffällig starkes Hervorquellen des dünnen wässerigen Blutes, und bei der Punktion einer Vene mit einer gewöhnlichen engen metallischen Hohlnadel spritzt das Blut fast wie aus einer Arterie hervor infolge der aufserordentlich verminderten inneren Reibung, die durch die enorme Wasserzunahme bedingt ist.

Die Gesamtmenge dürfte bei diesen Kranken meist vermindert sein, denn die peripherischen Gefäfse sind stets in ihrem Volumen stark reduziert, die äufsere Haut ist zumeist kühl, und es scheint daher nicht nur ein wasserreicheres, sondern auch im ganzen verringertes Quantum Blut durch die Gefäfse zu strömen.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist nach den übereinstimmenden Befunden aller Autoren bei diesen schweren anämischen Zuständen in hohem Grade verringert. Wenn der geschilderte Symptomenkomplex deutlich ausgeprägt ist, findet sich stets im Blute eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa den fünften Teil des Normalen, d. h. die Zahlen halten sich in der Höhe von durchschnittlich einer Million im cmm, sie können aber beträchtlich weiter auf den zehnten Teil des Normalen, ja sogar noch weiter unter diesen Wert heruntersinken, und die niedrigste in der Litteratur deponierte Zahl dürfte wohl die von Quincke bei einem Falle gefundene sein, welche 143000 rote Blutkörperchen im cmm betrug.

Die Zählungen der roten Blutkörperchen haben gerade bei diesen schweren Anämien eine hohe Bedeutung, denn hier spricht sich der Grad der Blutarmut weniger in einer Herabsetzung des Hb-Gehaltes, nicht wie bei hydrämisch-kachektischen Zuständen in einer Verwässerung des Plasma aus, sondern hier handelt es sich ganz vorzugsweise um eine numerische und — wie wir gleich sehen werden — mor-

phologische Veränderung der roten Blutkörperchen, welche dem Blutbefunde das charakteristische Gepräge verleiht.

Es können daher bei diesen Krankheitszuständen die Zählresultate der roten Blutkörperchen einen wertvollen Maſsstab für die Beurteilung der Schwere des Falles, ganz besonders auch für die Besserung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes liefern, vorausgesetzt natürlich, daſs nicht komplizierende Symptome, wie Diarrhöen etc., die Konzentration des Blutes nach dieser oder jener Richtung hin beeinflussen.

Eine Schwierigkeit bei diesen Zählungen liegt darin, daſs sich häufig so starke Destruktionen der roten Zellen zeigen, daſs man bei der Betrachtung der in der Zählkammer enthaltenen Zellen kaum entscheiden kann, ob diese oder jene Form noch als vollwertige Zelle anzusehen ist.

Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen sind auf der Höhe der Erkrankung stets sehr intensiv ausgeprägt. Schon im frischen Blutströpfchen sieht man eine auffällige Differenz in der Gröſse der einzelnen Blutscheiben, die zum Teil fast den doppelten Durchmesser eines normalen Erythrocyten, zum Teil wiederum sehr kleine Dimensionen aufweisen können. Genaue Messungen besonders von Laache und Schaumann haben ergeben, daſs die Durchmesser der roten Blutkörperchen zwischen 13 und 4 μ schwanken, es giebt aber nicht selten auch noch gröſsere und andererseits wieder völlig zwerghafte Körperchen.

Die groſsen Formen — Makrocyten — zeigen zumeist einen verhältnismäſsig blassen Leib; die Delle und damit die physiologische Bisquitform ist an diesen Körperchen wenig ausgeprägt. Die Mikrocyten zeigen diese normale Konfiguration dagegen sehr deutlich.

Von Lazarus wird ein besonderes Gewicht auf die Vermehrung der Makrocyten gelegt, die er in enge Beziehung zu den Megaloblasten des Knochenmarkes bringt. Lazarus beobachtete bei allen seinen Fällen auf der Höhe der Erkrankung diese Vermehrung der Makrocyten, die bis zu 70% der gesamten Erythrocyten betrugen und bei eintretender Besserung den normalen Formen Platz machten. Lazarus beruft sich hierbei auf Beobachtungen von Schaumann, welcher bei Bothriocephalus-Anämie ebenfalls häufig eine Makrocytose beobachtete, doch betont Schaumann demgegenüber neuerdings ausdrücklich, daſs bei einer Anzahl seiner Fälle im Gegensatz hierzu die kleinen Formen prävalierten, so daſs keinesfalls das Blut bei der schweren Bothriocephalus-Anämie immer ein megalocytisches ist.

Bei eigenen sehr zahlreichen Untersuchungen auf diesem Gebiete habe ich in der Mehrzahl der Fälle dieses Prävalieren der Makrocyten

nicht so ausgesprochen finden können, sondern das Hervorstechendste dieses Blutbildes ist, entsprechend dem Wesen der ganzen Krankheit, der exquisit degenerative Charakter der morphologischen Veränderungen.

Als solche Degenerationserscheinungen müssen die Poikilocyten angesehen werden, welche bei einfachen sekundären Anämien nur sehr selten in derartiger Menge und Formverschiedenheit vorkommen wie bei diesen Kranken. Man findet hier die merkwürdigsten verzogenen und mifsgestalteten Formen der Blutzellen, Birnformen, Hantelformen, Spindel- und lang gestreckte Formen, bis herab zu ganz kleinen Partikelchen, welche man als Krüppelformen bezeichnet. Diese kleinsten Formen können im frischen Präparate geringfügige Eigenbewegung zeigen, welche zeitweise zu dem Irrtum geführt hat, dafs es sich hierbei um lebende Mikroorganismen handele, welche die Erreger der Krankheit seien. Es handelt sich indessen, wie gesagt, bei diesen kleinen Zellpartikelchen lediglich um Kontraktilitäts-Erscheinungen des Zellplasma.

Als weiteres degeneratives Zeichen ist in diesen Fällen die Polychromatophilie anzusehen, die sich am ausgesprochensten auf der Höhe der Erkrankung findet und unter diesen Umständen also, entsprechend der Deutung von Ehrlich nicht als Ausdruck der Jugendlichkeit der Zelle, sondern der Degeneration angesehen werden mufs. (vgl. S. 85). Diese Deutung wird um so sicherer sein, je weniger regenerative jugendliche Typen (Normoblasten) im Blute vorhanden sind.

Noch sicherer zeigt das Auftreten der körnigen Degeneration die direkte Einwirkung deletärer Stoffe auf die Erythrocyten, und man kann, wie Dr. Hamel bei einem Patienten unseres Krankenhauses zeigte, einen ganz genauen Parallelismus in der Zahl der körnig degenerierten Zellen und dem Verlaufe der Krankheit nachweisen. Während auf der Höhe der Erkrankung in jedem Gesichtsfelde des Präparates mehrere derartige Zellen vorhanden waren, also ein enormer Prozentsatz der Erythrocyten erkrankt war, schwanden sie von Tag zu Tag bei zunehmender Besserung, so dafs wir ganz offenbar in diesen so leicht zu konstatierenden Veränderungen einen vielleicht sichereren Anhaltepunkt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung haben, wie in den immerhin etwas schwierigen Zählungen.

Es sei hier noch einmal (cf. S. 86) darauf hingewiesen, dafs diese körnig degenerierten Erythrocyten sich nicht im Knochenmarke dieser Kranken finden (Litten, E. Grawitz), dafs sie mithin für eine direkte Giftwirkung in der Zirkulation sprechen.

Nicht selten findet man gerade bei schweren perniciösen Anämien neben diesen körnigen Degenerationen auch Produkte der Karyolyse in

Tafel III.



Fig. 1

Frisches Blutpräparat von perniciöser Anämie

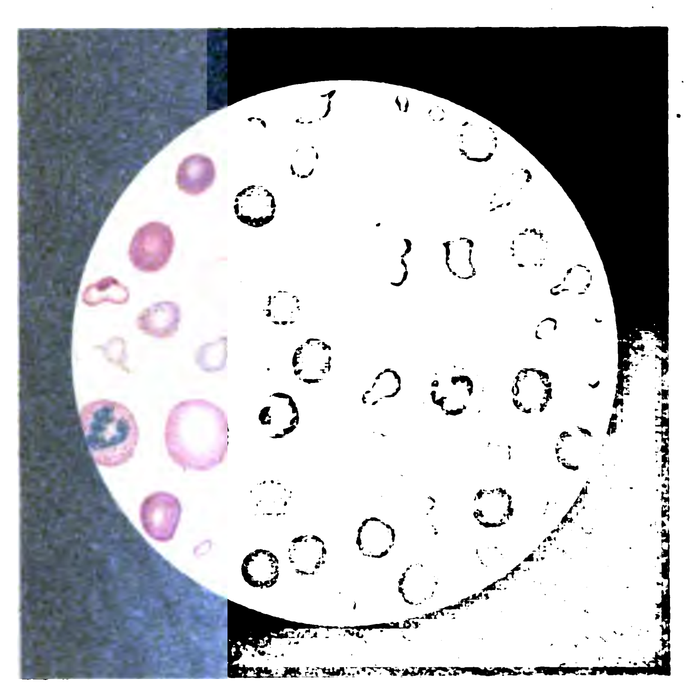


Fig. 2.

Blut bei perniciöser Anämie. Färbung: Eosin — Methylenblau

nicht so ausgesprochen finden können, sondern das Hervor[illegible] dieses Blutbildes ist, entsprechend dem Wesen der ganzen K[illegible] der exquisit degenerative Charakter der morphologisch[illegible] änderungen.

Als solche Degenerationserscheinungen müssen die Poik[illegible] angesehen werden, welche bei einfachen sekundären Anämien [illegible] selten in [illegible] Menge und Formverschiedenheit vorkomm[illegible] bei [illegible] Man findet hier die merkwürdigsten ver[illegible] [illegible] Formen der Blutzellen, Birnformen, Hantel[illegible] [illegible] gestreckte Formen, bis [illegible] zu ganz kleine[illegible] [illegible] als Krüppelformen bezeichnet. Diese kle[illegible] [illegible] Präparate geringfügige Eigenbewe[illegible] [illegible] zu dem Irrtum geführt hat, daß es sich [illegible] [illegible] handele, welche die Erreger der K[illegible] [illegible] indessen, wie gesagt, bei diesen [illegible] [illegible] Kontraktilitäts-Erscheinungen [illegible]

Als weiteres degeneratives Zeichen i[illegible] in diesen Fällen die P[illegible] chromatophilie anzusehen, die sich am ausgesprochensten a[illegible] Höhe der Erkrankung findet und unter diesen Umständen als[illegible] sprechend der Deutung von Ehrlich nicht als Ausdruck der J[illegible] lichkeit der Zelle, sondern der Degeneration angesehen werden m[illegible] (Vgl. S. [illegible]). Diese Deutung wird um so sicherer sein, je we[illegible] regenerative jugendliche Typen (Normoblasten) [illegible] vorhanden [illegible]

Noch sicherer zeigt das Auftreten der körnigen Degenera[illegible] die direkte Einwirkung deletärer Stoffe auf die Erythrocyten, und kann, wie Dr. Hamel bei einem Patienten unseres Krankenhauses z[illegible] einen ganz genauen Parallelismus in der Zahl der körnig degener[illegible] Zellen und dem Verlaufe der Krankheit nachweisen. Während a[illegible] Höhe der Erkrankung in jedem Gesichtsfelde des Präparates m[illegible] derartige Zellen vorhanden waren, also ein enormer Prozents[illegible] Erythrocyten erkrankt war, schwanden sie von Tag zu Tag [illegible] nehmender Besserung, so daß wir ganz offenbar in diesen so le[illegible] konstatierenden Veränderungen einen vielleicht sichereren Anhalt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung haben, wie [illegible] immerhin etwas schwierigen Zählungen.

Es sei hier noch einmal (cf. S. [illegible]) darauf hingewiesen, [illegible] körnig degenerierten Erythrocyten sich nicht im Knochenma[illegible] Kranken finden (Litten, E. Grawitz), daß sie mithin für ein[illegible] Giftwirkung in der Zirkulation sprechen.

Nicht selten findet man gerade bei schweren perniciös[illegible] neben diesen körnigen Degenerationen auch Produkte der Ka[illegible]

Tafel III.

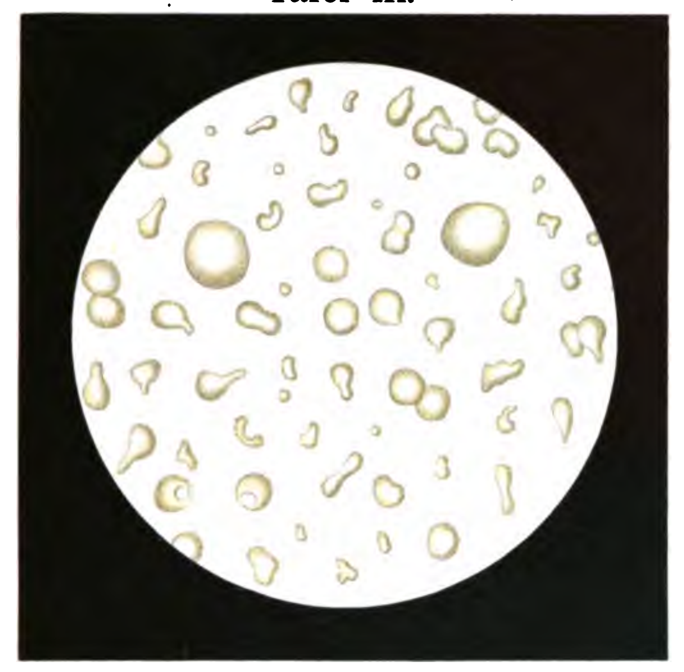


Fig. 1.
Frisches Blutpräparat von perniciöser Anämie.

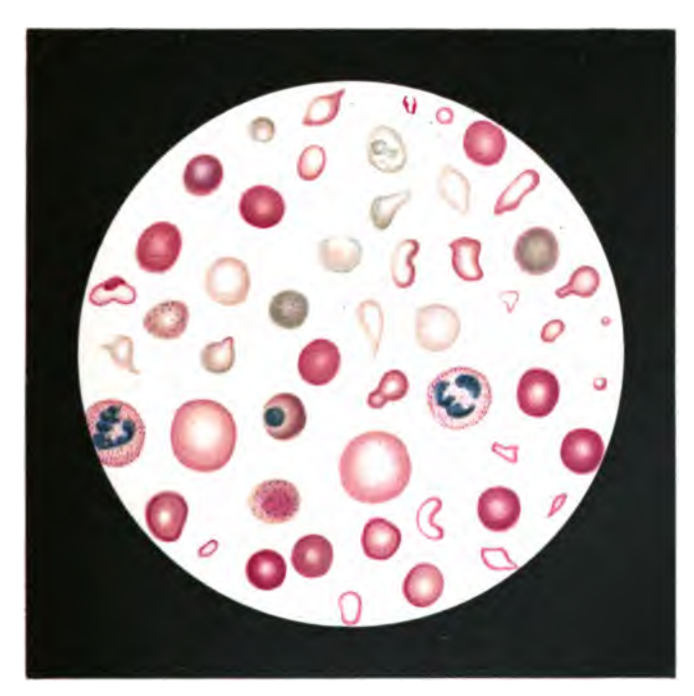


Fig. 2.
Blut bei perniciöser Anämie. Färbung: Eosin — Methylenblau.

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.

Erythroblasten, die indes nach den auf Taf. I gegebenen Abbildungen sehr wohl voneinander zu unterscheiden sind.

Als regenerative Formen sind die kernhaltigen roten Zellen anzusehen, welche zumeist in mittlerer Gröfse mit kleinem intensiv gefärbtem Kerne auftreten, der, wie eben erwähnt, nicht selten Zeichen der Auflösung und des Zerfalles darbietet.

Ferner wurden zuerst von Askanazy, Troje und Luzet, später wohl von allen, die derartiges Blut untersucht haben, Mitosen der Erythroblasten gefunden.

Die Mehrzahl der Erythroblasten zeigt polychromatophile Färbung des Zellleibes und zwar am ausgesprochensten die mitotischen Formen.

Bemerkenswert sind solche perniciösen Anämien, bei welchen kernhaltige rote Zellen in grofser Massenhaftigkeit vorkommen, denn diese Erscheinung deutet auf eine besonders lebhafte Neubildung im Knochenmarke hin, ist mithin also als ein günstiges Zeichen aufzufassen. Besonders bei jugendlichen Individuen pflegt man diese Erscheinung anzutreffen.

Ebenso müssen diejenigen Fälle besonders beobachtet werden, bei welchen kernhaltige rote Zellen gar nicht oder nur sehr spärlich bei längerer Beobachtung gefunden werden. Denn hier mufs im Gegensatz zu dem eben geschilderten Vorgange angenommen werden, dafs die Regeneration der Zellen im Marke nur eine langsame ist, so dafs es zur vorzeitigen Einschwemmung unfertiger, d. h. kernhaltiger Zellen in die Blutbahn nicht kommt. Auf die Bedeutung dieses Ereignisses für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes werden wir weiterhin zurückkommen.

Grofse kernhaltige Formen (Megaloblasten) sind bekanntlich von Ehrlich zuerst im Blute dieser Kranken nachgewiesen worden und werden von diesem Autor, sowie von seinen Schülern, für das entscheidende Merkmal des perniciös anämischen Blutes angesehen. Diese Ansicht basiert auf der Anschauung, dafs das Knochenmark bei diesen Krankheiten vorzugsweise den megaloblastischen Regenerationstypus zeige, der dem normalen Knochenmarke des Erwachsenen völlig fremd sei und lediglich im embryonalen Leben vorkomme, so dafs nach Ehrlich die Blutbildung bei der perniciösen Anämie einen Rückschlag ins Embryonale erfährt. In dem Werke von Ehrlich und Lazarus ist die ganze Lehre von der perniciösen Anämie auf diese histologische Anschauung zugespitzt.

So häufig und eindringlich auch diese Theorie von Ehrlich und seinen Schülern proklamiert worden ist, so hat sich doch die Mehrzahl der Kliniker, welche oft Gelegenheit hatten, diese Krankheit in praxi

des Normalen verringert ist, so ist im Gegensatze dazu der Rückstand des Serum auf 8,0 % gesunken, d. h. nur um etwa 1/5 des Normalen verringert, und es zeigt sich aus diesem eigentümlichen Verhältnis schon ohne eine spezifizierte Berechnung, dafs das Serum den weitaus gröfsten Teil der Blutmasse bilden mufs.

Dieses Verhalten steht ferner besonders im Gegensatze zu Anämien, welche sich nach Blutungen, ungenügender Ernährung etc. entwickeln und bei denen die Wasserzunahme in erster Linie das Serum betrifft.

Ganz besonders wichtig aber und für die Diagnose solcher schweren Anämien differentialdiagnostisch verwertbar ist dieses Verhalten des Serum gegenüber denjenigen Krankheitszuständen, welche durch starke Eiweifsverluste und Säftesträmungen zu schwerster Anämie führen können. Es handelt sich in praxi am häufigsten darum, ob die Erscheinungen progressiver schwerster Anämie sich auf der Basis eines häufig okkulten malignen Neoplasma, oder einer septischen, oder pyämischen Infektion, die ja ebenfalls häufig kryptogenetisch auftreten kann, entwickelt haben, oder ob es sich um die hier besprochene Form der perniciösen Anämie infolge chronischer Intoxikation oder Autointoxikation und der sonstigen erwähnten Ursachen handelt. Für diese differentielle, wichtige Unterscheidung liefert die Beschaffenheit des Serum einen gewissen Anhaltepunkt, insofern — wie gesagt — bei der letzteren Form das Serum relativ eiweifsreich befunden wird, während gerade bei Carcinose und Sepsis das Blut eine ausgesprochen hydrämische Beschaffenheit, d. h. eine starke Wasserzunahme im ganzen und speziell im Serum darbietet.

Dieser Befund zeigt, dafs es sich bei unsern perniciösen Anämien um eine ganz vorzugsweise die roten Blutkörperchen schädigende Affektion handelt, welche in dem relativ eiweifsreichen Serum zu einer immer geringfügiger werdenden Masse zusammenschmelzen.

Anderweitige morphologische Elemente. Es finden sich im Blute dieser Kranken, besonders in der Zeit schwerster Kachexie, zahlreiche kleine unregelmäfsig geformte Gebilde, welche schon im Jahre 1877 von Klebs gesehen und als „Monaden" angesprochen wurden. Er fand besonders im Lebervenenblute kugelige Gebilde mit Geifseln. Bakterien und zwar Leptothrixformen, welche angeblich aus der Mundhöhle stammen und durch Verschlucken zur Resorption über den Weg der Leber in das Blut gelangen sollten, beschrieb Frankenhäuser. Ähnliche Notizen über Bakterienbefunde im Blute finden sich bei Petrone, Bernheim, Henrot, doch ist es keinem gelungen, diese Bakterien zu züchten, so dafs diese Angaben, welche zum Teil auch septisch-anämische Zustände mit perniciöser primärer Anämie zusammenwerfen, auf Gültigkeit keinen Anspruch erheben können und z. B. auch von Hayem abgewiesen werden, welcher Bewegungserscheinungen an Mikrocyten beobachtete, die infolgedessen den Eindruck von Parasiten hervorzurufen vermochten.

Obschon nun aufserdem von Browicz durch Färbungen die kleinen beweglichen, Parasiten ähnlichen Gebilde im Blute derartiger Kranker mit gröfster Sicherheit als verkrüppelte rote Blutkörperchen, zum Teil als kernartige Gebilde demonstriert waren, wies Perles später noch einmal auf stäbchenartige Gebilde hin, welche im frischen Blutströpfchen lebhafte Bewegung zeigten, sich aber weder färben noch kultivieren liefsen, weswegen er eine parasitäre Natur dieser Gebilde nur mit Vorbehalt annahm. Auch Senator hat kleine bewegliche Körperchen bei perniciösen Anämien im Blute gefunden, doch äufsert er sich nicht über ihre Konstitution und Bedeutung.

Da ich die Präparate von Perles, welche zum Teil von einem Kranken der Gerhardt'schen Klinik stammten, mit Perles zusammen genau besichtigt habe, so glaube ich nicht darin zu irren, dafs es sich bei jenen Präparaten um dieselben lebhaft beweglichen Gebilde handelte, welche sich — wie auch Hayem und Browicz angeben — bei vielen Formen von schwerer Anämie finden. Um sie zu färben, mufs man die Präparate nicht erhitzen, da diese zarten Gebilde dabei zerfallen, fixiert man sie in absolutem Alkohol, so gelingt es meist leicht, diese kleinen Körper mit konzentrierten alkalischen Farblösungen (Löffler's Methylenblau) zu färben, infolgedessen ihre Herkunft von Kernsubstanzen der Blutzellen als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist. Ob es sich hierbei um Teile freigewordener Kerne von neugebildeten roten Blutkörperchen, oder von untergegangenen Leukocyten handelt, läfst sich natürlich nicht entscheiden.

Auf die Häufigkeit, mit welcher derartige Gebilde im gefärbten Blutpräparate für bakterielle Beimischungen gehalten worden sind, habe ich an späterer Stelle (Infektionskrankheiten) aufmerksam gemacht.

Als Thatsache darf hingestellt werden, dafs weder durch einwandsfreie Färbung, noch durch Züchtung oder Übertragung auf Tiere die Anwesenheit von Mikroorganismen pflanzlicher oder tierischer Natur im Blute bei der schweren primären Anämie bisher hat nachgewiesen werden können.

Die anatomischen Befunde.

Die Obduktionsergebnisse bei solchen Fällen von perniciöser Anämie, bei welchen durch längere sorgfältige Beobachtung die Diagnose intra vitam mit Sicherheit gestellt werden konnte, haben von jeher wegen ihrer geringen Ausbeute Aufmerksamkeit erregt. Schon Biermer konnte keine Organveränderungen konstatieren, die als sichere primäre Ursache des schweren Leidens anzusehen wären, und, um es gleich vorweg zu nehmen, so ist heute noch, trotzdem manches Wichtige auf diesem Gebiete seitdem neu entdeckt worden ist, der Befund an der Leiche nicht derartig, dafs man eine bestimmte Organveränderung als Grundursache des Leidens bezeichnen könnte. Es mufs vielmehr ausdrücklich betont werden, dafs auf Grund des Sektionsbefundes **die Entstehung** der Krankheit nicht ohne weiteres erklärt werden kann, ja man kann sogar so weit gehen, zu sagen, dafs auch die **Diagnose** einer perniciösen Anämie auf Grund des Sektionsbefundes allein nicht gestellt werden kann.

Gerade die zuerst von Eichhorst hervorgehobene Eigentümlichkeit des anatomischen Befundes, welcher trotz der auffälligen Schwere der Blutveränderung kein bestimmtes Organ als Entstehungsort des Leidens aufzuweisen vermag, weist uns darauf hin, diese Krankheitsgruppe gesondert von anderen schweren Anämien, bei denen der Sektionsbefund ein bestimmtes Grundleiden zu Tage fördert, zu betrachten. Denn es ist klar, daſs, wenn das Ergebnis der anatomischen Untersuchungen uns keine befriedigende Erklärung für die Genese dieser schweren Anämie giebt, die klinische Untersuchung hierfür eintreten muſs, und daſs aus den Symptomen bei Lebzeiten das eigentliche Wesen dieser Krankheit ergründet werden muſs, ebenso wie dies bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten und vielen Nervenkrankheiten geschieht, bei denen **die Funktionen** der lebenden Organe und nicht die anatomischen Veränderungen das Ausschlaggebende sind.

Wenn wir zunächst objektiv und ohne in eine Kritik der Bedeutung der Befunde einzutreten, eine Übersicht über die wichtigsten pathologischen Veränderungen geben, welche sich bei den Obduktionen der an perniciöser Anämie Verstorbenen finden, so muſs gleich von vornherein darauf aufmerksam gemacht werden, daſs diese Befunde keine ganz einheitlichen sind, sondern sowohl in Bezug auf Intensität der krankhaften Veränderungen als auch in Bezug auf die Beteiligung der einzelnen Organe ziemlich verschiedenartig ausfallen.

Es findet sich zunächst an der Leiche, ebenso wie am Lebenden die auffällige **allgemeine Blässe** sämtlicher Organe und eine starke Verringerung der Blutmenge in den durchschnittenen Gefäſsen, während am Blute selbst naturgemäſs dieselben Veränderungen wie am Lebenden vorhanden sind, wobei besonders auf eine mangelhafte Gerinnung aufmerksam zu machen ist.

Das Fettgewebe und die Muskulatur sind nicht nennenswert in ihrem Volumen verringert. Die Oedeme, welche schon intra vitam beobachtet wurden, finden sich häufig an allen Organen, besonders in den serösen Höhlen der Brust und des Unterleibes.

Auch die bei Lebzeiten schon nachweisbaren **Blutungen** finden sich nicht nur an der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, sondern an verschiedenen Teilen der inneren Organe, besonders an den Pleuren, dem Perikard, Endokard und Peritoneum.

Von allgemeinen Veränderungen seien ferner erwähnt die Zeichen alter ausgeheilter Syphilis, welche sich bei manchen dieser Kranken als glatte Atrophie des Zungengrundes, als auffällig retrahierte Narben der Leber, Nieren, Lungen, Knochen und anderer Organe finden.

Am **Zirkulationsapparat** besteht die auffälligste, schon von Biermer gefundene Veränderung in der manchmal geradezu excessiven **Verfettung des Herzmuskels,** welcher makroskopisch ein gelbliches, häufig getigertes Kolorit zeigt und an mikroskopischen Schnitten eine weit ausgebreitete fettige Degeneration der Muskelbündelchen aufweist, so dafs es sich um eine echte degeneratio adiposa myocardii handelt.

Am **Respirationsapparat** sind aufser den erwähnten pleuralen und suppleuralen Blutungen nur noch Blutungen der Bronchial- und Tracheal-Schleimhäute zu erwähnen. Im übrigen ist an diesen Organen nichts Nennenswertes nachweisbar.

Am **Digestionsapparat** finden sich aufser den schon erwähnten Blutungen in der Mundhöhle und der gelegentlich auftretenden Ulceration auffällige Veränderungen in der Schleimhaut des Magens und des Darmes, welche nach den Untersuchungen von Quincke, Nothnagel, Fenwick, Lewy, Nolle, Eisenlohr, Osler, Ewald u. a. vorwiegend in atrophischen Veränderungen bestehen, die sich besonders als Folgezustände chronischer Gastritis oder Enteritis entwickeln, wobei eine Verfettung der Drüsenzellen und eine Atrophie der Schleimhaut mit Bindegewebsneubildung das Endresultat des Prozesses bilden.

Man findet makroskopisch eine auffällige Reduktion der Schleimhaut des Magens und Darmes manchmal mit Verdickung des submukösen Gewebes und in einigen Fällen eine deutliche Schrumpfung des ganzen Magens, welche anscheinend auf bindegewebiger Verdickung und Schrumpfung in der Submucosa beruht.

Mikroskopisch findet sich in den frischeren Fällen nach M. Koch eine Wucherung des interglandulären Gewebes, welche in vielen Fällen das Primäre des ganzen Prozesses zu sein scheint, während in anderen Fällen die Zellproliferation bis in die Submucosa reicht und hier zu beginnen scheint. Durch diese Zellproliferation werden die ausführenden Drüsenabschnitte von den tieferen getrennt, die Drüsen fallen der fettigen Metamorphose anheim und gehen teils atrophisch zu Grunde, teils werden sie zu cystischen Hohlräumen umgewandelt. Schliefslich werden grofse Strecken der Schleimhaut durch Bindegewebszüge eingenommen, in denen sich nur noch spärliche Drüsenreste finden, und in einigen Fällen wird die bindegewebige Schrumpfung in der Submucosa so stark, dafs eine wirkliche Verkleinerung des Organs daraus resultiert, so dafs man mit Nothnagel von einer „Cirrhosis ventriculi“ nach Analogie der Cirrhosis hepatis spricht. Die einfache Atrophie der Schleimhaut bezeichnet man nach Ewald als „Anadenia ventriculi“.

Auch im Darme finden sich zellige Proliferationen des interstitiellen Gewebes der Mucosa, welche allmählich sich in Bindegewebszüge verwandeln und in ähnlicher Weise zur Atrophie der Drüsen führen, wie es beim Magen zu stande kommt.

Erwähnt mufs werden, dafs neuerdings von Faber und Bloch behauptet wird, dafs diese Atrophien der Darmschleimhaut lediglich postmortale Veränderungen seien, welche durch die im Darme nach dem Tode schnell eintretenden Fäulnisprozesse hervorgerufen würden und dafs diese Veränderungen nicht auftreten, wenn man den Darm durch Formol-Injektion in die Bauchhöhle kurz nach eingetretenem Tode gegen Fäulnis schützt. Eine Bestätigung dieser zunächst noch nicht genügend gesicherten Beobachtung bleibt abzuwarten.

Eine ausgedehnte Narbenbildung im unteren Teile des Ileum, deren Entstehung unklar ist, fand Saenger in einem Falle von perniciöser Anämie.

Bei den schweren Anämien im Kindesalter findet man in gewissen Fällen die deutlichen Zeichen des Darmkatarrhes, besonders ausgedehnte Schwellung des follikulären Apparates. Ferner können Blutungen in der Schleimhaut des Magens, wie des Darmes gefunden werden.

An der Leber findet sich fast konstant eine auffällige Siderose, deren Vorkommen erst in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat und für die Entstehung unserer Krankheit berücksichtigt werden mufs. Es fällt neben der allgemeinen Blässe des ganzen Organes in vielen Fällen schon makroskopisch eine diffuse grünliche Färbung auf, welche in deutlicher Weise zu Tage tritt, wenn man dünne mikroskopische Schnitten mit Schwefel-Ammonium behandelt, wodurch eine allgemeine grünliche Färbung hervorgerufen wird. Diese Färbung wird durch massenhafte Aufspeicherung von Eisen in der Leber hervorgerufen und entsteht in geringem Mafse in der Leiche spontan durch Entwicklung von Schwefelwasserstoff, in intensivem Grade durch Behandlung mit Schwefelammonium (s. S. 88).

Diese Siderose der Leber entsteht infolge des vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen, wobei das eisenlose Hämatoidin als Gallenfarbstoff zur Ausscheidung gelangt, während das Eisen in der Leber deponiert, weiterhin nach anderen Organen geführt wird und aller Wahrscheinlichkeit nach späterhin zum Neuaufbau von Hämoglobin verwandt wird. Während sich in der gesunden Leber des Menschen ca. 100—200 mg. Eisen auf 100 g Trockensubstanz finden, können nach den Untersuchungen von Quincke bei perniciöser Anämie enorme Vermehrungen bis 1,900 g auftreten.

Man bezeichnet diese Form der Lebersiderose nach Naunyn als Hämosiderosis, womit ausgesprochen ist, dafs diese vermehrten Eisendepots durch Untergang roter Blutkörperchen zu stande kommen, und

nennt im Gegensatz hierzu Pharmakosiderosis solche Zustände, bei welchen das Eisen der Leber durch Resorption von genossenem Eisen vom Darme her entsteht.

Wir haben also auch in der Lebersiderosis ein sehr sicheres Zeichen für die schwere Zerstörung der roten Blutzellen und begegnen diesem Zustande daher bei allen solchen Krankheiten, welche mit vermehrter Auflösung von roten Blutkörperchen einhergehen.

Die Milz zeigt kein einheitliches und charakteristisches Verhalten, denn in einzelnen Fällen ist sie deutlich vergröfsert und zeigt eine Hyperplasie aller ihrer Elemente, in anderen Fällen dagegen ist sie eher verkleinert und atrophisch.

Die Nieren zeigen in den meisten Fällen mehr oder minder ausgebreitete, fettige Entartung der Epithelien ohne sonstige charakteristische Veränderungen.

Die pathologischen Prozesse **im Centralnervensystem** wurden schon oben erwähnt.

Das Knochenmark beansprucht als blutbildende Stätte gerade bei diesen Kranken eine besondere Aufmerksamkeit. Zuerst wurden von Cohnheim im Jahre 1876 Veränderungen am Knochenmarke bei perniciöser Anämie nachgewiesen, welche darin bestanden, dafs das gelbe Fettmark der langen Röhrenknochen in rotes lymphoides Mark umgewandelt war, und es lag nahe, diese Veränderung als die primäre Ursache des ganzen Krankheitsprozesses anzusehen. Später ist dann aber besonders durch die Untersuchungen von E. Neumann nachgewiesen worden, dafs die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark sekundärer Natur ist und lediglich als Ausdruck vermehrter regenerativer Bildung neuer roter Blutzellen im Marke anzusehen ist. Es finden sich nach Untersuchungen von Litten, Eisenlohr u. a. diese Umwandlungen des Fettmarkes in rotes Mark nicht nur bei perniciöser Anämie, sondern auch bei anderen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall.

Immerhin ist dieser Befund am Knochenmarke von grofser Wichtigkeit, und es sei hier noch, bevor wir in eine kritische Betrachtung dieser Befunde eintreten, darauf hingewiesen, dafs nach den neueren Untersuchungen daran festgehalten werden mufs, dafs erstens die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides nicht nur für perniciöse Anämie charakteristisch ist, sondern bei verschiedenen Krankheiten zu beobachten ist, und zweitens, dafs es eine Reihe von Fällen perniciöser Anämien giebt, bei welchen diese Umwandlung gar nicht oder nur in geringem Mafse eintritt. Freilich bleibt bei

diesen letzteren Fällen immer die grofse Schwierigkeit, dafs es kaum jemals möglich sein dürfte, sich einen Einblick in das Verhalten sämtlicher markhaltiger Knochen zu verschaffen, und ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, dafs aus der Betrachtung eines einzelnen aufgesägten Röhrenknochens noch nicht ohne weiteres Schlüsse auf den gesamten blutbildenden Apparat, d. h. das gesamte Mark des Skeletts zu ziehen sind (vgl. die Befunde von Neumann auf S. 69).

Die roten Zellen des Knochenmarkes verhalten sich verschieden. In manchen Fällen prävalieren die grofsen Formen derartig, dafs Ehrlich z. B. von einer megaloblastischen Umwandlung des Markes spricht, in anderen Fällen kann die lymphoide Umwandlung des Markes und damit auch die zellige Veränderung fehlen, drittens kann aber auch in dem lymphoiden Marke der Megaloblastentypus nur in mäfsigem Grade vermehrt sein, wobei zu berücksichtigen ist, dafs vorläufig noch nicht genügend Material vorliegt, um einigermafsen genau das Verhältnis der Megaloblasten im gesunden erwachsenen Marke des Menschen gegenüber den Normoblasten zu bestimmen. Die farblosen Zellen des Markes sind von Lazarus ohne charakteristische Abweichungen gefunden worden, ein Befund, den ich ebenfalls bestätigen kann. Auch Engel fand bei seinen Untersuchungen das normale Prävalieren der Einkernigen, während Straufs und Rohnstein, sowie Bloch und Hirschfeld eine Vermehrung der einkernigen Homogenen fanden, von denen speziell die kleinen Lymphocyten-ähnlichen Formen an der Vermehrung Anteil hatten.

Kritik der anatomischen Befunde.

Läfst sich aus diesen anatomischen Befunden die Entstehung der perniciösen Anämie ohne weiteres erklären? Diese im Anfang des Kapitels schon kurz erwähnte Frage ist seit Biermer von verschiedensten Seiten lebhaft diskutiert worden, und es läfst sich nach dem heutigen Stande der Dinge folgendes darüber sagen:

Ganz unzweifelhaft sind die meisten Erscheinungen, welche wir bei der Obduktion dieser Kranken finden, sekundärer Natur, d. h. eine Folge der schweren Blutveränderungen. So ist von Anfang an die auffällige Verfettung des Herzmuskels schon von Biermer als eine Folge der schweren Blutveränderung aufgefafst worden, und später wurde in sicherer Weise durch Ponfick experimentell erwiesen, dafs schwere Blutverluste regelmäfsig fettige Entartung des Herzmuskels hervorbringen. Man bezieht infolgedessen ganz allgemein diese fettige Degeneration des Herzmuskels auf die anämische Blutbeschaffenheit. Es scheint mir aber noch ein zweites Moment hierbei in Frage zu

kommen, auf welches, so viel ich sehe, bisher nicht aufmerksam gemacht wurde.

Bekanntlich entstehen fettige Entartungen des Herzmuskels in einer sehr grofsen Zahl von Vergiftungen, besonders bei chronischer Einwirkung von Giften, von denen ich z. B. Phosphor, Arsen nenne, und es scheint mir durchaus geboten, auch bei der perniciösen Anämie neben der Einwirkung der anämischen Blutbeschaffenheit **an Giftwirkungen auf den Herzmuskel** zu denken, da gerade bei der perniciösen Anämie die fettige Degeneration derartig hohe Grade am Myocard zu erreichen pflegt, wie sie bei einfachen posthämorrhagischen Anämien nicht beobachtet zu werden pflegt.

Ebenso dürfte es sich mit den **Blutungen** verhalten, welche besonders im capillären Gefäfsbezirk auftreten und welche nach Analogie anderer Beobachtungen ebenfalls auf Giftwirkung hindeuten, wenn wir auch noch keineswegs sicher wissen, wie der Blutaustritt aus den Capillaren infolge der Giftwirkung zu stande kommt. Dafs bei gröfseren Gefäfsen Verfettungen der Gefäfswände mit nachfolgender Ruptur auftritt, ist bekannt, dagegen sehen wir capilläre Blutungen, z. B. am Augenhintergrunde, auftreten und wieder verschwinden, bei welchen so schwere Veränderungen der Gefäfswände kaum anzunehmen sind. Gerade der Vergleich der retinalen Blutungen bei perniciöser Anämie mit solchen, welche wir bei anderen Krankheiten wie Nephritis beobachten, drängt dazu, an eine Giftwirkung als Ursache der Hämorrhagien zu denken.

Im Gegensatz zu dieser Ansicht hat Stockmann die kleinen capillären Blutungen nicht als sekundäre Folgeerscheinungen der geschilderten Blutbeschaffenheit, sondern als primäre Ursache derselben aufgefafst und seine Ansicht derartig entwickelt, dafs bei besonders disponierten Menschen, deren Blutbeschaffenheit durch irgendwelche schädigenden Einflüsse verschlechtert wurde, degenerative Veränderungen der feinsten Gefäfse an den inneren Organen auftreten sollen, welche zu persistierenden capillären Blutungen führen und somit das eigentliche Agens des ganzen Symptomenkomplexes der perniciösen Anämie bilden sollen. Diese Theorie von Stockmann ist indessen nicht zu allgemeiner Anerkennung gelangt, da die Sektionsbefunde bei perniciös Anämischen keine sicheren Anhaltspunkte für das Bestehen solcher Monate und Jahre langer Hämorrhagien an den inneren Organen ergeben haben.

Nächst diesen Momenten kommen ganz besonders die erwähnten **Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut** für die Erklärung der Entstehung schwerer Anämien in Frage. Nachdem zuerst Quincke darauf hingewiesen hatte, dafs die Atrophie der Magenschleim-

haut den Ausgangspunkt der perniciösen Anämie bilden könne, wurden ähnliche Ansichten von Fenwick, Nothnagel und verschiedenen anderen ausgesprochen, und es mehrten sich darauf die anatomischen Untersuchungen an der Magen- und Darmschleimhaut bei dieser Krankheit, so dafs ein ziemlich umfangreiches Material zur Beurteilung dieser Frage vorliegt. Hieraus ergiebt sich zunächst, dafs auch die Drüsenatrophien im Magen und Darm ebenso wie die Veränderungen am Herzen und Knochenmarke nicht in allen Fällen von perniciöser Anämie zur Beobachtung kommen, so dafs man von vornherein mit Sicherheit den Satz aussprechen kann, dafs diese Veränderungen nichts Charakteristisches für perniciöse Anämie sind und dafs nicht in allen Fällen die Entstehung des Leidens auf diese Veränderungen zurückgeführt werden kann.

Wenn aber hierüber auch kein Zweifel bestehen kann, so tritt die zweite Frage auf, ob eine Drüsenatrophie im Magen und Darmkanal an und für sich das Zustandekommen einer perniciösen Anämie bewirken kann. Diese Frage wird von zahlreichen Autoren, welche auf diesem Gebiete gearbeitet haben, in verschiedener Weise beurteilt, und zwar nimmt Martius an, dafs eine Behinderung der Resorptionsthätigkeit des Darmes das Zustandekommen einer perniciösen Anämie vollständig erkläre, während im Gegensatze hierzu Straufs auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen diesen Veränderungen gar keine Bedeutung für das Zustandekommen der Anämie beimifst.

Wie wir später sehen werden, ist diese ganze Diskussion wenig aussichtsvoll, da man aus verschiedenen technischen und sonstigen Gründen kaum im stande sein dürfte, ein klares Bild darüber zu bekommen, ob Drüsenatrophien, d. h. Funktionsausfall im Verdauungstractus, eine perniciöse Atrophie zu erzeugen vermögen. Die Verhältnisse liegen vielmehr unzweifelhaft viel komplizierter, und wir werden die Bedeutung dieser anatomischen Veränderungen der Magendarmschleimhaut meiner Ansicht nach am richtigsten einschätzen, wenn wir das gar nicht zu lösende Problem ihrer Bedeutung für das Zustandekommen der perniciösen Anämie in suspenso lassen und nur die meines Erachtens ganz unzweifelhafte Bedeutung für die Verschlimmerung der Anämie in Rücksicht ziehen, denn es kann gar kein Zweifel darüber bestehen, dafs bei einer schweren Anämie der Ausfall gröfserer Strecken der Magen- und Darmschleimhaut eine sehr schwere und das Krankheitsbild ungünstig beeinflussende Komplikation sein mufs.

Wir kommen also zu dem Schlusse, dafs von den markantesten Veränderungen aus, die wir anatomisch nachweisen können, die Entstehung der perniciösen Anämien nicht zu erklären ist. Lediglich das

Knochenmark kann in vereinzelten Fällen Veränderungen darbieten, die an und für sich die Entwickelung des Leidens erklären können.

Vorbilder für die Entstehung perniciöser Anämien.

Ueberschauen wir die vielartigen Momente, welche uns in der Vorgeschichte dieser Krankheitsfälle, in den Symptomen und anatomischen Befunden entgegentreten, wie sie in den vorangehenden Kapiteln dargestellt sind, so drängt sich ohne weiteres die Ansicht auf, dafs die Genese des Symptomenbildes der perniciösen Anämie keine einheitliche ist, dafs vielmehr verschiedene Schädlichkeiten im stande sein müssen, dasselbe Krankheitsbild hervorzurufen.

Das ist thatsächlich der Fall, und ein Rückblick auf die Geschichte der perniciösen Anämie zeigt uns, dafs seit Biermer schon ein ganz beträchtlicher Teil der anfänglich als einheitlich betrachteten Krankheitsfälle aus dieser Gruppe ausgeschieden ist, bei dem man die causa morbi ermittelt und auch einen tieferen Einblick in die Entstehung der schweren Blutveränderungen, wie sie auf Grund der gefundenen Schädlichkeiten zustandekommen, gewonnen hat. Ich meine die schweren Anämien bei Anwesenheit von Bothriocephalus latus und Anchylostomum duodenale, bei welchen die Entstehung der Anämie durch die Wirksamkeit der Darmschmarotzer in sicherer Weise durch die einfache Thatsache erwiesen ist, dafs die Heilung der schweren Blutveränderung ohne spezifische Mittel lediglich dadurch zu erzielen ist, dafs die Schmarotzer beseitigt werden, also die anämisierende Schädlichkeit aus dem Körper entfernt wird.

Gerade diese überaus wichtigen Erfahrungen bei den schweren Anämien infolge von Anwesenheit dieser beiden Darmschmarotzer lassen es meines Erachtens nach dem heutigen Stande der Wissenschaft dringend geboten erscheinen, die einzelnen Gruppen der schweren Anämien, mögen die Blutveränderungen noch so übereinstimmend sein, voneinander nach der Aetiologie zu sondern, denn nur auf diesem Wege können wir hoffen, mit der Erkenntnis der Genese auch in der Therapie voranzukommen, wie ja die Erfahrungen bei den Darmschmarotzern in so schöner Weise gezeigt haben.

Die schweren Anämien infolge von Bothriocephalus und Anchylostomum zeigen, wie gesagt, in Bezug auf die Blutbeschaffenheit so grofse Uebereinstimmung mit anderen perniciösen Anämien, dafs sie, wenn man lediglich von dem Gesichtspunkte der Blutveränderung aus diese Krankheiten betrachtet, von den anderen perniciösen Anämien nicht wohl zu trennen sind. Die Entwicklung dieser Anämien und auch ihre Beseitigung durch Abtreibung der Würmer sind in den letzten

Jahren so vielfach Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung geworden, dafs wir diese Parasiten-Anämien geradezu als Vorbilder für die Entstehung anderer Formen von perniciöser Anämie betrachten können. so dafs es zweckmäfsig erscheint, eine kurze Schilderung dieser Verhältnisse den weiteren Betrachtungen voranzuschicken.

Der Bothriocephalus latus wurde zuerst von Hofmann im Jahre 1885 als Erreger schwerer Anämien erkannt, und kurze Zeit darauf mehrten sich die Beobachtungen von Botkin, Reyher und Runeberg über diese deletäre Einwirkung des genannten Darmparasiten, und besonders nach einem Vortrage von Runeberg in der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte zu Berlin 1886 wurde die Aufmerksamkeit weiter Kreise auf diese Wirkung des Bothriocephalus geleitet, über den heute schon eine recht beträchtliche Litteratur vorliegt. Als wichtigste Momente, die wir besonders den neueren Untersuchungen von Schaumann, Tallquist und Rosenquist verdanken, lassen sich folgende Erfahrungen hervorheben:

Der Bothriocephalus latus übt nur bei einer verhältnismäfsig nicht sehr grofsen Zahl von Menschen seine anämisierende Wirkung aus, während zahlreiche Menschen viele Jahre diesen Schmarotzer beherbergen können, ohne krank zu werden. Irgend eine bestimmte Ursache, welche die Entwicklung der Anämie begünstigt, läfst sich nicht nachweisen. Die Anämie selbst wird unzweifelhaft durch Blutgifte hervorgerufen, welche früher von Schapiro, Wildschur und Dehio auf das Absterben und Faulen des Wurmes im Darme zurückgeführt wurden, welche aber nach den neueren Untersuchungen von Schaumann und Tallquist in den ganz gesunden Proglottiden des Wurmes produziert werden, sich daraus extrahieren lassen und bei Tierversuchen als Blutgifte sich erwiesen.

Die Blutveränderungen selbst, welche infolge dieser Intoxikation vom Darme aus entstehen, gleichen auf das genaueste den oben erwähnten bei perniciöser Anämie. Diese Blutveränderungen werden zum Schwinden gebracht, wenn der Darmparasit beseitigt ist, sofern überhaupt der Zustand des Patienten ein derartiger ist, dafs eine restitutio ad integrum noch möglich ist.

Aus diesen kurzen Sätzen geht hervor, dafs die Bothriocephalus-Anämie in exquisiter Weise durch Intoxikation vom Darme aus entsteht, und dafs auch hier die eigentümliche Thatsache zu berücksichtigen ist, dafs nur ein gewisser Teil der Träger von Bothriocephalus an Anämie erkrankt, trotzdem Schaumann und Tallquist die Giftstoffe auch aus solchen Bothriocephalen extrahieren konnten, welche von ganz gesunden Menschen stammten, deren Blutmischung nicht alteriert war, so dafs man also nicht annehmen kann, dafs ein Teil der Menschen

mit Bothriocephalus gesund bleibt, weil die von ihnen beherbergten Würmer keine Giftstoffe produzieren, sondern dafs man im Gegenteil annehmen mufs, dafs bei vielen Menschen das Blutsystem der Giftwirkung des Wurmes gegenüber resistent ist.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Anwesenheit von Anchylostomum duodenale. Dieser Wurm haust bekanntlich unter Umständen in grofsen Mengen im Duodenum und übt hier dadurch, dafs er sich fest in die Schleimhaut einsaugt, eine blutentziehende Wirkung aus, die um so intensiver ist, als der Wurm lediglich das Blutserum zu seiner Ernährung verwendet, während die roten Blutkörperchen unverändert durch ihn hindurch passieren und in den Darm entleert werden.

Von Anfang an wurde die anämisierende Wirkung dieses Wurmes auf diese blutsaugende Thätigkeit bezogen, und von Leichtenstern wurde sogar die Menge Blut, welche von einer bestimmten Anzahl von Anchylostomen täglich dem Menschen entzogen wurde, annähernd genau berechnet und hieraus der Schlufs gezogen, dafs durch derartig fortgesetzte, wenn auch pro die relativ geringe Blutentziehungen sehr wohl ein Zustand von perniciöser Anämie auftreten könne, ähnlich wie man das bei anderen fortgesetzten, wenn auch kleinen Blutungen aus anderer Ursache beobachten kann.

Demgegenüber wurde von Lussana darauf aufmerksam gemacht, dafs die Blutentziehung nicht das wesentliche Moment bei der Entstehung von Anchylostomum-Anämie sei, dafs die Würmer vielmehr auf chemischem Wege durch Absonderung toxischer Substanzen Degeneration des Blutes hervorrufen können. Durch Injektion von Urin eines an Anchylostomum Leidenden vermochte er bei Kaninchen schnelle Zerstörung des Hämoglobins zu erreichen, welche bei Anwendung anderer Urine nicht auftrat. Diese viel beachteten Experimente sind indes keineswegs als beweisend anzusehen, da man neuerdings ganz allgemein anerkannt hat, dafs die Prüfungen des Urins auf toxische Produkte lediglich durch Einspritzung in den Tierkörper durchaus unzuverlässige Resultate geben, so dafs diese Untersuchungsresultate keine sicheren Schlüsse zulassen.

Im speziellen sind die Untersuchungen von Lussana neuerdings von F. Aporti widerlegt worden, welcher den Urin eines Anchylostomumkranken auch nach der Entfernung des Wurmes als toxisch für Tiere befand.

Auch Stoffwechseluntersuchungen von Bohland, welche auf einen gesteigerten Eiweifszerfall bei Anchylostomumkranken hindeuten, sind nicht eindeutig, da dieselben nach Leichtenstern auch durch die Einwirkung der wiederholten Blutentziehungen hervorgerufen werden können,

indem Leichtenstern annimmt, daſs auch infolge derartiger chronischer Blutungen sich Giftstoffe bilden können, welche mit dem Wurm selbst gar nichts zu thun haben.

Schaumann ist der Ansicht, daſs nach Blutverlusten die übriggebliebenen roten Zellen eine Mehrleistung auszuführen haben, daſs sich hierbei Substanzen bilden, die einen Reiz auf das Knochenmark ausüben, infolgedessen eine gesteigerte Neubildung dieser Zellen stattfindet. Wenn nun diese Blutverluste sich dauernd wiederholen, so glaubt Schaumann, daſs diese Substanzen in so groſser Menge gebildet werden, daſs sie einen deletären Einfluſs auf die roten Zellen ausüben können. Diese Hypothese steht in Übereinstimmung mit der erwähnten Annahme von Leichtenstern, daſs bei Ankylostomiasis Giftwirkungen mitspielen, die mit dem Wurm selbst direkt nichts zu thun haben.

Ein eigenartiges Licht ist auf diese Verhältnisse durch Beobachtungen gefallen, die ich in jüngster Zeit (Litt. 3) am Blute solcher Kranken erheben konnte, welche an intestinalen Blutungen litten, bei denen sonstige Giftbildungen auszuschlieſsen waren, besonders bei Individuen mit Ulcus ventriculi.

Es lieſs sich hier nämlich in der Mehrzahl der Fälle das Auftreten körniger Degenerationen an mehr oder minder zahlreichen Blutkörperchen in der Zirkulation nachweisen, welche während der Passage des Blutes durch den Darm auftraten und nach dem Sistieren wieder schwanden.

Dasselbe Phänomen lieſs sich bei völlig gesunden Menschen künstlich durch Verabreichung von verschiedenen Hämoglobinpräparaten erzielen, und zwar traten diese Degenerationserscheinungen schneller und stärker bei solchen Individuen auf, deren Blut schon vorher mäſsig anämisch war.

Bei verschiedenen Kranken, welche durch äuſsere Verletzungen gröſsere Blutverluste nach auſsen erlitten hatten, konnte ich diese Veränderungen im Blute nicht finden.

Es ergiebt sich hieraus, daſs ganz unabhängig von dem Blutverluste als solchem lediglich infolge der Passage von Blut oder Blutpräparaten durch den Darm Giftstoffe gebildet werden, welche nach unserer Definition auf S. 153 einen plasmotropen Einfluſs auf die roten Zellen ausüben können, der bei langem Bestehen solcher intestinalen Blutungen, also gerade bei Ankylostomiasis sehr wohl im stande sein dürfte, die an und für sich schon durch den Blutverlust hervorgerufene Anämie zu steigern. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich wieder die Thatsache, daſs die Blutzellen der einzelnen Menschen in verschiedenem Grade auf diese Schädlichkeit reagieren.

Hiernach schliefse ich mich der Ansicht an, dafs bei der Ankylostomum-Anämie aufser dem chronischen Blutverluste noch toxische Wirkungen im Spiele sind, die mit dem Wurme selbst nichts zu thun haben; ich glaube aber, dafs man nicht nötig hat, zu der erwähnten Hypothese von Schaumann zu kommen, sondern es ist anzunehmen, dafs sich im Darme aus dem Hämoglobin, vielleicht durch Bakterienwirkung diese Blutgifte bilden.

Schliefslich sind noch folgende **Erfahrungsthatsachen** bei der Erklärung der Genese perniciöser Anämien zu berücksichtigen:

1. Von grofser Wichtigkeit ist, dafs **eine individuelle Disposition des Blutes** vorhanden sein mufs, eine Thatsache, welche ganz besonders hervorgehoben zu werden verdient, da man sehr häufig dem Einwande begegnet, dafs es unverständlich sei, weshalb eine perniciöse Anämie z. B. durch Giftwirkung vom Darme aus entstehe, während doch anzunehmen sei, dafs solche Giftwirkungen z. B. bei habitueller Obstipation bei vielen Menschen vorhanden sei, ohne dafs dadurch eine perniciöse Anämie entstände. Dieser Einwand ist ganz ungerechtfertigt, wenn man die Thatsachen der allgemeinen Pathologie gerade in Bezug auf Giftwirkungen berücksichtigt, denn es ist nichts Aufserordentliches, dafs bei der Einwirkung infektiöser Stoffe immer nur ein verhältnismäfsig geringer Bruchteil von Menschen erkrankt, und wenn wir ferner berücksichtigen, wie bei den Erkrankten, welche denselben Infektionsstoff in sich bergen, die einzelnen Organe in ganz verschiedener Weise in Mitleidenschaft gezogen werden. So sehen wir, dafs z. B. in einer gröfseren Reihe von Scharlachkranken nur ein gewisser Bruchteil an Gelenkentzündung, ein anderer an Nierenentzündung und wieder ein anderer an Drüsenentzündung erkrankt, ohne dafs wir einen Grund für diese verschiedenartigen Wirkungen desselben Giftstoffes anzugeben vermöchten.

Speziell für das Blutsystem lehren uns die Thatsachen bei der Bothriocephalus- und Anchylostomum-Infektion, dafs nur ein gewisser Bruchteil der infizierten Menschen mit einer Anämie reagiert, und da nach den Untersuchungen von Schaumann die Annahme ausgeschlossen ist, dafs die Giftstoffe der verschiedenen Würmer verschiedene Intensität haben können, so geht schon hieraus unzweifelhaft die Thatsache hervor, dafs nur ein Bruchteil der Menschen eine Disposition zu schweren Erkrankungen des Blutes infolge von Giftwirkung des Blutes besitzt.

Etwas Ähnliches können wir bei einer anderen und zwar geradezu alltäglichen Vergiftung beobachten, nämlich der Bleivergiftung, bei

welcher die Einwirkung des Bleies auf die Blutzellen sich in ausgezeichneter Weise durch das Auftreten der körnigen Degeneration nachweisen läſst. Hierbei findet sich, wie unsere umfangreichen Untersuchungen bei Bleiarbeitern ergeben haben, daſs Jahre lange Beschäftigung mit Blei und dauernde Befunde von Degeneration im Hämoglobin bei vielen Menschen nicht die geringste Anämie hervorrufen, während bei anderen schon nach verhältnismäſsig kurzer Zeit die schädlichen Einwirkungen des Bleies sowohl auf das Blut wie auch auf das Nervensystem in auffälliger Weise hervortreten.

Auf ein ganz ähnliches Verhalten des Blutes gegenüber dem Protoplasma zerstörenden Gifte des Carcinoms wurde schon oben hingewiesen.

Wir werden demgemäſs mit der individuellen Disposition bei der Entstehung perniciöser Anämien als einem wichtigen Faktor zu rechnen haben.

2. Die Eigenart der perniciösen Anämie würde nicht genügend erschöpfend beschrieben sein, wenn nicht eine Thatsache von groſser Wichtigkeit betont würde, welche diese Anämien vor einfachen sekundären Anämien im Verlaufe verschiedener Krankheiten auszeichnet. Es ist dies **die eigentümliche Hartnäckigkeit der Blutveränderung,** welche ein Charakteristikum dieser Krankheit bildet. Wenn wir nämlich eine einfache Anämie, z. B. nach chronischen Blutungen selbst schweren Grades in ihrem Verlaufe beobachten, so finden wir die bekannte Thatsache, daſs nach Beseitigung der Ursache, also hier nach dem definitiven Stillstand der Blutungen, die Anämie ohne weiteres und zwar häufig in sehr kurzer Frist sich zurückbildet, wobei wesentlich der allgemeine Kräftezustand, die Ernährung und eventuell die Verabreichung von Medikamenten ausschlaggebend sind.

Im Gegensatze hierzu zeichnet sich die perniciöse Anämie dadurch aus, daſs, wenn es auch mit Sicherheit gelungen ist, die ursprünglich schädigende Ursache zu beseitigen, trotzdem die fehlerhafte Blutmischung in einer auffälligen Hartnäckigkeit beharrt und nicht ohne weiteres zur Norm zurückkehrt.

Diese Erscheinung wird neuerdings von Schaumann als eine Insufficienz des Knochenmarkes aufgefaſst, welches nach seiner Ansicht durch die dauernde übermäſsige Inanspruchnahme in ähnlicher Weise ermattet wie der Herzmuskel bei dauernder übergroſser Arbeitsleistung. Meinerseits halte ich daran fest, diese Erscheinung eher nach Analogie sonstiger fehlerhafter Stoffwechselvorgänge im Organismus zu erklären und hierbei eine fehlerhafte Richtung der Blutzellbildung anzunehmen, die sich in ähnlicher Weise entwickelt wie die übermäſsige Produktion von Fettzellen bei einem Fettsüchtigen. Daſs

derartige Begriffe, wie „fehlerhafte Richtung der Zellbildung", nur ein Notbehelf sind, ist ohne weiteres klar. Wir kommen aber einstweilen ohne derartige Annahmen hier ebensowenig wie bei anderen Stoffwechselkrankheiten: Fettsucht, Gicht, Diabetes aus, und ich halte deshalb die Unterscheidung perniciöser Anämien gegenüber einfachen Zuständen transitorischer Blutarmut gerade durch das Kriterium der malignen Richtung der Zellbildung gegeben; ebenso wie man die Stoffwechselkrankheit Fettsucht gegenüber der einfachen übermäſsigen vorübergehenden Fettaufspeicherung unterscheidet.

Verschiedene Gruppen der perniciösen Anämie.

1. Die erste und wichtigste Gruppe, weil sie der Zahl nach die weitaus am häufigsten vorkommende ist, bilden die **durch Intoxikation vom Darmkanal** aus entstandenen Anämien. Seit den Untersuchungen von William Hunter im Jahre 1888, welcher eine Giftwirkung durch Auto-Intoxikation vom Darme auf die roten Blutkörperchen nachwies und auch die Gifte (Putrescin und Cadaverin) im Harne nachwies, welcher ferner auf die Siderose der Leber als deutlichen Ausdruck der vorangegangenen starken Blutkörperchenzerstörung hinwies, ist die Aufmerksamkeit der Untersucher bei diesen Anämien auf den Darm gelenkt worden. Später wurde durch die anatomischen Befunde in der Magen- und Darmschleimhaut die ganze Frage verschoben und die intestinale Entstehung perniciöser Anämien von manchen als gleichbedeutend mit Entstehung durch Drüsenatrophie angenommen.

Hiermit ist meines Erachtens eine reine Kathederfrage aufgeworfen worden, welche sich wohl niemals mit Sicherheit in positivem Sinne beantworten lassen wird, ob nämlich aus der Drüsenatrophie im Darme ohne weiteres eine schwere Anämie entstehen kann; denn es ist kaum zu denken, wie man die Grundfrage, ob die Drüsenatrophie schon vor Beginn der Anämie bestanden hat, je wird lösen können. Man kann theoretisch wohl zugeben, daſs die Möglichkeit einer derartigen Entstehung von perniciöser Anämie besteht, in der Praxis aber spielt diese Frage gar keine Rolle, denn wir haben bei diesen Anämien eine solche Fülle von Zeichen, die für Giftwirkung sprechen, daſs es unrichtig wäre, von einem intestinalen Ursprung der Krankheit als gleichbedeutend mit Drüsenatrophie im Darme zu sprechen.

Bei der Diagnose dieser Krankheitsfälle kommt in erster Linie die Anamnese in Betracht, in der sich immer Anhaltspunkte für gestörte Verdauung finden, die oft Jahre hindurch vor dem Beginn der Anämie bestanden hat, und häufig läſst sich auch eine quantitativ oder qualitativ unzureichende Ernährung bei diesen Kranken feststellen.

Objektiv finden sich bei diesen Kranken die geschilderten Zeichen von seiten des Magen-Darmkanals bestehend in dem Mangel freier Salzsäure im Mageninhalte, Unregelmäſsigkeit in der Stuhlentleerung, meist Verstopfung, Meteorismus und Druckempfindlichkeit im Leibe, wozu sich allmählich eine hochgradige Appetitlosigkeit gesellt.

Im Blute deuten die degenerativen Zeichen an den roten Blutkörperchen auf direkte Giftwirkung, was bei einfacher Unterernährung nicht wohl erklärlich wäre. Im Urin weisen die groſsen Indikanmengen auf gesteigerte Eiweiſsfäulnis im Darme hin, und post mortem finden sich in der Leber die geschilderten Zeichen des vermehrten Blutkörperchenzerfalles.

In sehr deutlicher Weise konnte ich an einem vor kurzem beobachteten Falle von perniciöser Anämie bei einem 12jährigen Kinde den Weg verfolgen, welchen hier die Giftstoffe bei ihrer Resorption vom Darme aus eingeschlagen hatten; denn es fand sich neben den Zeichen des chronischen Darmkatarrhes in der Leber nicht nur eine hochgradige Siderose, sondern eine allgemeine Entzündung des periportalen Gewebes, welche die Einschleppung reizender Stoffe auf dem Wege der Pfortader nach der Leber hin in deutlichster Weise demonstrierten.

Daſs in einem derartigen Krankheitsfalle die Drüsenatrophie der Darmschleimhaut eine schwere Komplikation darstellt, ist ohne weiteres klar, und es ist die oben erwähnte Frage, ob sie vor dem Ausbruch der Anämie bestanden oder sich erst infolge der Anämie entwickelt habe, für den Verlauf des Leidens ganz gleichgültig, da unter allen Umständen durch diesen Ausfall an Drüsenfunktion die Ernährung leiden muſs. Inwieweit dies thatsächlich der Fall ist, hat man durch Stoffwechseluntersuchungen zu ermitteln versucht. Indessen ist hier ausdrücklich zu betonen, daſs diese Versuche nur mit leichtest verdaulichen Nahrungsmitteln wie Milch, Zucker, Schabefleisch etc. angestellt sind, so daſs sich bisher nur so viel sagen läſst, daſs die Ausnutzung derartiger leicht resorbierbarer Stoffe bei diesen Kranken manchmal wenig, manchmal gar nicht beeinträchtigt ist.

So wichtig diese Thatsache für die Ernährung dieser Kranken ist, so wenig kann sie bei der Frage nach der E n t s t e h u n g der Anämie verwertet werden, denn die Entwickelung der Krankheit kommt wohl kaum jemals bei einer derartigen Kost zu stande, vielmehr fast immer bei unzweckmäſsiger, schwer verdaulicher und auch quantitativ ungenügender Kost, so daſs es klar ist, daſs aus diesen Stoffwechselversuchen irgendwelche Schlüsse für die Entstehung der perniciösen Anämien auf der Basis dieser Darmdrüsenatrophie nicht gezogen werden können.

Zu berücksichtigen ist ferner, dafs die perniciöse Anämie auf intestinalem Wege auch ohne Drüsenatrophie entstehen und sogar den schlimmsten Verlauf nehmen kann, so dafs mit Sicherheit daran festgehalten werden mufs, dafs die Drüsenatrophie in der Mehrzahl der Fälle eine Folge der Anämie und zwar wahrscheinlich der Giftwirkung ist, dafs ihr Vorhandensein eine schwere Komplikation der Krankheit darstellt, dafs aber die Entstehung des ganzen Leidens sich vollständig ohne diese anatomischen Veränderungen erklären läfst.

Den wichtigsten Schlufsstein in dieser ganzen Frage des intestinalen Ursprunges der perniciösen Anämie bilden meiner Ansicht nach die Erfolge der Therapie. Nachdem zuerst von Sandoz die günstigen Erfolge einer auf Reinigung des Magen-Darmkanals durch systematische Spülungen gerichteten Therapie gezeigt waren, haben sich weiterhin durch systematische Entwickelung dieses Gedankens so vielfache Heilungen dieser Anämien erzielen lassen, dafs gerade durch diese Thatsache die intestinale Entstehung über jeden Zweifel erhoben ist.

Hiernach werden wir nicht fehl gehen, wenn wir für die meisten dieser Fälle die Entstehung der Anämie in der Weise erklären, wie ich dies schon vor Jahren ausgeführt habe, dafs infolge chronischer Darmstörungen zunächst Giftstoffe sich entwickeln, welche zur Resorption kommen und in schleichender Weise die Blutkörperchen zerstören; dafs infolge dieser Anämie und Giftwirkung in manchen Fällen eine Degeneration der Drüsenepithelien des Magens und Darmes eintritt, wodurch die Assimilation der gewöhnlichen groben Tageskost beeinträchtigt wird, dafs hierdurch wiederum die Anämie verschlimmert wird, so dafs sich geradezu ein circulus vitiosus entwickelt, welcher bei einer langsamen Entwickelung des Leidens in einer immer weiter fortschreitenden schweren Anämie endigt, wobei naturgemäfs die Fähigkeit des Knochenmarkes, die Verluste an Blutzellen auszugleichen, einen sehr wichtigen Faktor spielt.

In anderer Weise erklärt sich W. Hunter (5) neuerdings die Entstehung der perniciösen Anämie, indem er dieselbe ganz ausschliefslich auf primäre schwere Entzündungen der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches zurückführt.

Wie erwähnt hat W. Hunter als erster auf die Schädigung der roten Blutkörperchen aufmerksam gemacht, welche durch Resorption toxischer Stoffe vom Darm aus in der Pfortader stattfindet, und in Verfolg dieser seiner Ansicht nimmt er an, dafs die Giftstoffe, welche durch schwere stomatitische Prozesse entstehen, verschluckt werden, den Magen-

und Darm-Kanal infizieren, zur Resorption gelangen und zerstörend auf die Blutkörperchen einwirken. Gleichzeitig sollen diese Infektionsprozesse das Auftreten fieberhafter Erscheinungen bei der perniciösen Anämie erklären und durch die Infektion der Magen- und Darmschleimhaut sollen die atrophischen Veränderungen dieser Drüsen hervorgerufen werden, welche sich bei zahlreichen Fällen perniciöser Anämie finden.

Hunter faſst demgemäſs die perniciöse Anämie als eine chronische Infektionskrankheit auf, hervorgerufen durch Infektion gewisser Teile des Digestions-Traktus, vor allem des Mundes, ferner des Magens und des Darmes, und er geht in diesem Gedankengang so weit, für die Therapie, neben der lokalen Behandlung des Mundes, Magens und Darmes die Anwendung eines Antistreptokokken-Serums zu empfehlen.

So interessant diese Beobachtungen über die ätiologische Rolle schwerer Stomatitiden bei der Entstehung schwerer Anämien sind, so muſs ich doch aus eigener Erfahrung betonen, daſs eine allgemeine Bedeutung diesen Entzündungen hierbei nicht zugemessen werden kann, da mir bei eigenen, verhältnismäſsig zahlreichen Beobachtungen auf diesem Gebiete bisher noch kein einziger Fall begegnet ist, bei dem eine nennenswerte primäre Stomatitis bestanden hätte, dagegen können sekundär infolge der allgemeinen Kachexie Stomatitiden mit schweren Blutungen im Zahnfleische bei perniciös Anämischen auftreten.

Auch eine anderweitige bakterielle Infektion des Magens und Darmes kann nicht so ausschlieſslich für die Entstehung schwerer Anämien verantwortlich gemacht werden, wie Hunter dies neuerdings augenscheinlich thut, vielmehr giebt es unzweifelhaft noch eine ganze Anzahl nicht bakterieller Gifte und sonstiger Schädlichkeiten, welche die Entstehung schwerer anämischer Zustände veranlassen können.

2. **Durch chronische Blutungen** können perniciöse Anämien in der Weise entstehen, wie wir es beim Anchylostomum als wahrscheinlich annehmen muſsten.

Es handelt sich bei dieser Gruppe um chronische Blutungen, welche, an und für sich geringfügig, dadurch in schwerster Weise schädigend einwirken, daſs sie lange Zeit ununterbrochen wiederholt zu stande kommen und somit eine fortlaufende Schädigung des Blutsystems bilden, wie dies auch die an und für sich kleinen, aber auf die Dauer verhängnisvollen Blutverluste bedingen, welche die Anchylostomen in der Dünndarmschleimhaut bewirken.

Die wichtigste Rolle spielen unzweifelhaft Blutungen aus dem Magen, welche bei dem Bestehen eines occulten ulcus ventriculi, aber

auch bei Katarrhen der Schleimhaut mit hämorrhagischen Erosionen nicht selten Monate und Jahre hindurch bestehen und darum der Aufmerksamkeit entgehen, weil die Lokalsymptome gar nicht oder nur geringfügig ausgebildet sind, und weil die kleinen Blutungen in den Faeces makroskopisch gar nicht und auch mikroskopisch-chemisch nur schwierig zu entdecken sind. Ebenso können aus chronischen Darmulcerationen langdauernde Blutungen entstehen, ja selbst hämorrhoidale Blutungen können, wie Ewald neuerdings zeigte, durch ihre lange Dauer zu schwerer Anämie führen.

Aufser am Verdauungsapparat dürften vielleicht chronische Blutungen aus der Uterinschleimhaut bei Katarrhen und Myomen des Uterus, noch seltener Blutungen aus der Schleimhaut der Nase und der Luftwege in Frage kommen. Die Entstehung dieser Anämien läfst sich noch heute zum Teil in der Weise erklären, wie dies zuerst von Eichhorst geschah, dafs nämlich bei Menschen, welche chronisch kleine Quantitäten Blut verlieren und deren Konstitution schwächlich ist, schliefslich ein Zeitpunkt eintritt, wo die regenerative Fähigkeit der blutbildenden Organe insuffizient wird, wo das Defizit der roten Blutkörperchen quantitativ und qualitativ ungenügend ersetzt und hierdurch der ganze Zustand progressiv verschlimmert wird. Diese Erklärung kann im allgemeinen auch nach unseren heutigen Kenntnissen von der Blutbildung als durchaus zu Recht bestehend angesehen werden.

Aufser dieser einfachen Erklärung der Entwickelung schwerer Anämien nach chronischen Blutungen kommen aber bei den meisten dieser Kranken, die an intestinalen Blutungen leiden, die auf S. 228 besprochenen toxischen Wirkungen hinzu, so dafs sich hier mehrere Schädlichkeiten summieren, wodurch naturgemäfs die anämisierende Wirkung gesteigert wird.

Charakteristisch für die perniciöse Anämie dieser Gruppe ist wie bei allen diesen Formen die grofse Tenacität der fehlerhaften Blutmischung, die hier nicht wie bei einfachen posthämorrhagischen Anämien alsbald schwindet, sobald die Blutung gestillt ist, sondern mit all den oben geschilderten schweren Symptomen von seiten der verschiedenen Organe bestehen bleibt.

3. **Erkrankungen des Knochenmarkes** können in einzelnen Fällen ebenfalls das Bild der perniciösen Anämie erzeugen. Zuerst ist dies von Ehrlich und P. Grawitz bei Sarcomatose des Knochenmarkes gefunden worden. Später haben andere Autoren wie Lazarus, Ebstein, Rindfleisch bei ausgeprägter Geschwulstbildung im Knochenmarke schwere Anämien beobachtet. Auch ein Fall von Leube aus der neuesten Zeit über eine eigentümliche, rapid zum Tode verlaufende

schwere Anämie, bei welcher im Knochenmarke zahlreiche mit eitriger Schmelzung einhergehende Entzündungsherde gefunden wurden, dürfte hierher zu zählen sein.

Derartige Knochenmarkserkrankungen erzeugen nun allerdings nicht das reine Bild der chronischen, sehr langsam verlaufenden perniciösen Anämie, sondern verlaufen in der Regel unter stürmischen Erscheinungen, und besonders fehlt hier, worauf Leube ausdrücklich aufmerksam macht, eine charakteristische Erscheinung der vermehrten Blutkörperchenzerstörung, nämlich die Siderose der Leber. Aufserdem kommen im Gegensatze zur perniciösen Anämie, bei welcher die Leukocyten auf der Höhe der Erkrankung stets vermindert sind, bei diesen Knochenmarkserkrankungen Vermehrungen der Leukocyten vor und dabei werden atypische Formen, wie einkernige Zellen mit neutrophiler Körnung und grofse Einkernige mit homogenem Protoplasma gefunden, welche auf eine direkte Reizung des Knochenmarkes hinweisen und bei einfacher perniciöser Anämie niemals, wenigstens bei Erwachsenen, vorkommen.

Wenn man diese Knochenmarkserscheinungen infolge von Geschwulstbildung oder osteomyelitischer Natur wohl meistens auf Grund der allgemeinen Untersuchung und des Blutbefundes wird erkennen und von den gewöhnlichen Formen der perniciösen Anämie unterscheiden können, so bleiben doch andere chronische, durchaus unter dem Bilde der perniciösen Anämie verlaufende Fälle übrig, bei welchen man an eine pathologische Veränderung des Knochenmarkes als Grundlage des ganzen Leidens denken mufs.

Schon oben wurde darauf hingewiesen, dafs die konstitutionelle Syphilis von manchen Autoren als ein wichtiger Faktor dieser Krankheit angesehen wird, und besonders Friedrich Müller hat darauf hingewiesen, dafs es stets ganz alte Prozesse luetischer Natur waren, bestehend in narbigen Veränderungen verschiedenster Organe, welche sich bei der Sektion einzelner Fälle von perniciöser Anämie nachweisen liefsen.

Ich habe zuerst darauf hingewiesen, dafs man hierbei an sklerosierende Prozesse im Knochenmarke denken kann, da einerseits, wie oben ausgeführt wurde, andere Knochenmarkserkrankungen wie Sarcom und Osteomyelitis ein ähnliches Bild wie bei perniciöser Anämie hervorrufen können, und da andererseits das Skelett notorisch sehr häufig Sitz syphilitischer Prozesse ist.

Im Laufe der letzten Jahre habe ich ein besonderes Augenmerk auf die Blutveränderungen bei solchen Patienten gelegt, welche deutliche Veränderungen an den Knochen infolge von tertiärer Syphilis zeigten, bei welchen besonders die bekannten Auftreibungen und nar-

bigen Einziehungen an den Tibien und auch an den Schädelknochen nachweisbar waren. Zum Teil konnte bei diesen Patienten intra vitam eine Veränderung in der Struktur der Knochen durch das Röntgenbild nachgewiesen werden, wobei sich eine deutliche Verdickung der kompakten Substanz, eine chronische Ostitis und Periostitis mit dem Ausgange in Eburnation nachweisen liefs. Zum Teil konnte bei der Sektion die Veränderung an den Knochen direkt beobachtet werden, wobei sich eine starke Verringerung der Marksubstanz gegenüber der Rinde in deutlichster Weise zeigte.

Ich habe bei einer Reihe von Fällen versucht, an einzelnen Knochen, z. B. den Rippen, das Knochenmark künstlich auszuschwemmen und durch quantitative Bestimmungen einen Vergleich zwischen dem Gehalte an Mark in den Knochen verschiedener Leichen zu gewinnen, indes ergiebt sich hier eine Reihe technischer Schwierigkeiten, so dafs die Resultate, zu welchen ich gelangt bin, nicht als einwandsfrei bezeichnet werden können.

Immerhin ist der Unterschied zwischen der Entwickelung des Markes in den sklerosierten Knochen derartiger Fälle von Syphilis gegenüber von gesunden Knochen in vielen Fällen so in die Augen fallend, dafs man auf eine genaue quantitative Bestimmung wohl verzichten kann.

Untersucht man nun von derartigen Kranken mit tertiärer ausgeheilter Knochensyphilis das Blut, so fällt in fast allen Fällen eine beträchtliche anämische Veränderung auf, welche ihren Ausdruck in einer Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Bildung von Poikilocyten findet. Diese wiederholten Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, dafs chronische mit Schwund des Markes einhergehende sklerosierende Prozesse am Knochenmarke einen direkt ungünstigen Einflufs auf die Blutbildung ausüben und zwar nicht nur in quantitativer Beziehung, sondern auch in Bezug auf die Konstitution der roten Blutkörperchen selbst, und es ist ohne weiteres klar, dafs, wenn bei derartigen Personen irgend welche sonstigen anämisierenden Einflüsse hinzukommen, sehr leicht das Bild einer schweren und hartnäckigen Anämie entstehen kann.

Seit vier Jahren beobachte ich einen Postbeamten, welcher wiederholt mit den Zeichen schwerster Anämie im Charlottenburger Krankenhause behandelt wurde. Bei der ersten Aufnahme zeigte sich bei dem extrem anämischen Patienten ein spezifisches Gewicht des Blutes von 1032,5, die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 0,8 Millionen. Es bestand eine hochgradige Poikilocytose und im übrigen fanden sich die bekannten Erscheinungen der perniciösen Anämie, bestehend in allgemeiner Kraftlosigkeit, leichten Ödemen, und auch vereinzelte Augenhintergrundsblutungen waren vorhanden. Bei diesem Patienten liefsen sich Zeichen alter ausgeheilter Syphilis mit Sicherheit nachweisen. Auch bestanden Veränderungen an einzelnen

langen Röhrenknochen: dagegen fehlten vollständig die Zeichen intestinaler Intoxikation, die oben ausführlich erörtert sind. Aus diesen Gründen schlofs ich auf eine osteogene Entstehung der perniciösen Anämie, wobei der sehr schwere Dienst des Kranken anscheinend eine disponierende Rolle spielte.

Es wurden neben sorgfältiger Ernährung grofse Dosen von Jod angewandt und nach einigen Wochen konnte der Patient so weit gebessert das Krankenhaus verlassen, dafs er seinen Dienst allerdings mit einiger Schonung wieder übernehmen konnte.

Ich habe ihn dann wiederholt zu untersuchen Gelegenheit gehabt und gefunden, dafs die Blässe dauernd bestehen blieb, im übrigen aber das Allgemeinbefinden ein zwar wechselndes, aber doch gutes war, so dafs er bis heute seinen Dienst mit geringen Unterbrechungen versehen konnte.

Der Blutbefund hat sich nicht bis zur Norm zurückgebildet, doch sind die Poikilocyten im weiteren Verlauf fast gänzlich geschwunden, das spezifische Gewicht hat sich gehoben, kurz, es besteht eine mäfsige Anämie, welche den Mann nicht hindert, seine Arbeit zu leisten, welche aber sofort schwerer wird, wenn ungünstige äufsere Verhältnisse auf ihn einwirken.

Nach diesem ganzen Verlaufe halte ich hier eine intestinale Ursache der Anämie für ausgeschlossen und eine osteogene Grundlage in dem Sinne für vorliegend, dafs die blutbildende Thätigkeit des Knochenmarkes durch anatomische Veränderungen des Skelettes herabgesetzt ist.

Eine andere Beobachtung aus der letzten Zeit hat mich in dieser Ansicht bestärkt: es handelt sich um ein 42jähriges Mädchen, welches wegen heftiger Bronchitis zur Aufnahme kam und aufserdem eine strahlige Narbe an der Stirn, partielle Lähmung des rechten Okulomotorius und zwar des Sphincter iridis und Parese des Levator palpebrae superioris aufwies, aufserdem zahlreiche Leukodermflecke und Drüsenschwellungen besafs. Anamnestisch liefs sich nichts Sicheres über die Acquisition der syphilitischen Infektion ermitteln.

Diese Kranke nun zeigte sehr starke Verdickungen und unregelmäfsige höckerige Oberfläche beider Tibiae und Femora, die völlig unschmerzhaft waren. An den Röntgenbildern sah man sehr deutlich, dafs es sich bei dieser Kranken auch an den Tibien und Fibulis um hochgradige Verdickungen des Periosts handelte, die an einigen Stellen die Dicke von fast 1 cm erreichten, und man konnte aus der Härte der Knochenoberfläche sowie aus der stellenweise tiefen Schattierung der Röntgenbilder wohl sicher schliefsen, dafs es sich um eine chronische Ostitis und Periostitis mit dem Ausgange in Eburnation handelte.

Sehr bemerkenswert war das Verhalten des Blutes bei der Kranken, welche trotz des völligen Schwindens der Bronchitis und trotz einer Körpergewichtszunahme von 10 Pfund dauernd etwas kachektisch aussah. Das Blut enthielt 17,84% Trockensubstanz und 10,23% Trks. des Serum, 3,6 Millionen rote Blutkörperchen, welche eine auffällige Poikilocytose, einzelne Makrocyten und ganz spärliche kernhaltige Formen normaler Gröfse zeigten. Unter den Leukocyten fanden sich auffällig viele eosinophile Zellen und grofse schwachfärbbare Formen mit gelapptem, sehr chromatinarmem Kerne.

Die Zusammensetzung des Blutes war, da sich eine frische Organveränderung nicht nachweisen liefs, um so auffälliger, als sie bei längerer Beobachtung gar keine Tendenz zur Besserung zeigt, während bei gewöhnlicher sekundärer Anämie die morphologischen Veränderungen bei einer so mäfsigen Verdünnung des Blutes, wie sie 17,84% Trockensubstanz entspricht, sehr selten so ausgesprochen sind, wie hier und jedenfalls bei fortschreitender allgemeiner Besserung sehr bald schwinden. Ich

möchte glauben, dafs diese Anämie auf die chronische Knochenveränderung zu beziehen war, und vielleicht als ein Frühstadium wirklicher progressiver perniciöser Anämie aufzufassen ist.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, dafs Beeinträchtigungen des Knochenmarkes ohne weitere anämisierende Ursachen eine mehr oder minder ausgesprochene Verarmung des Blutes an Erythrocyten bedingen können. Ist aber das Mark in sehr grofser Ausdehnung vernichtet, wie bei dem bekannten Falle von Nothnagel, so sind die Erythrocyten nicht nur der Zahl nach verringert, sondern auch morphologisch verändert (Poikilocytose) und hämoglobinarm.

Da es sich in praxi naturgemäfs viel häufiger um Funktionsstörungen des Markes von geringeren Dimensionen handelt, so ist gerade unsere erste Beobachtung sehr charakteristisch, da dieser Mann zu Zeiten völliger Ruhe im stande war, normale Erythrocyten, wenn auch anscheinend in geringerer Menge zu produzieren, während bei den Anstrengungen des Dienstes augenscheinlich der Verbrauch der Zellen nicht genügend gedeckt wurde, so dafs die Blutbildung quantitativ und qualitativ insufficiert wurde.

Aber auch ohne anatomisch nachweisbare pathologische Veränderungen erweist sich das Mark der langen Röhrenknochen mitunter unfähig zur Regeneration des Blutes beim Eintreten schwerer Anämien, wie Beobachtungen von Engel, Litten u. a. zeigen, dadurch, dafs das Mark zwar in normaler Ausbreitung vorhanden ist, aber bis in die Epiphysen hinein anstatt aus rotem Marke aus Fettmark besteht und selbst bei schwerer Alteration der Blutmischung nicht in der normalen Weise durch Bildung von lymphoidem Marke reagiert, so dafs man post mortem trotz bestehender schwerster Anämie keine Spur von lymphoidem Marke findet. Worauf diese merkwürdige Reaktionslosigkeit des Knochenmarkes in einzelnen Fällen beruht, wissen wir nicht und besonders fehlen bisher bei derartigen Beobachtungen genaue Untersuchungen über die Marksubstanz aller der runden und platten Knochen (vgl. S. 69), die an der Bildung der Erythrocyten im Leben des Erwachsenen vielleicht einen gröfseren Anteil haben, als die langen Röhrenknochen. Man wird deshalb mit der Verwertung dieser anscheinenden Reaktionslosigkeit des Markes einzelner Knochen vorsichtig sein müssen. Nach Engel zeigt das zirkulierende Blut bei derartigen Kranken keine pathologischen Zellen; die normalen roten Blutkörperchen vermindern sich, ohne ersetzt zu werden.

Resumieren wir, so ist nach all diesen Untersuchungen anzunehmen, dafs das Knochenmark bei der Entstehung perniciöser Anämien eine doppelte Rolle spielen kann:

1. eine aktive Rolle dadurch, daſs infolge entzündlicher Prozesse eine progrediente Degeneration der Erythrocyten eintritt.
2. eine passive Rolle dadurch, daſs in dem pathologisch veränderten Marke die Neubildung der Erythrocyten mit dem Verbrauche nicht gleichen Schritt hält, daſs infolgedessen zuerst eine quantitative Verarmung des Blutes der Zellen eintritt und weiterhin auch die Bildung der Zellen selbst eine krankhafte wird.

4. **Die Gravidität.** Schon vor der ersten Publikation von Biermer wurden von Gusserow u. a. Fälle schwerster Anämie im Verlaufe der Schwangerschaft beobachtet, und es hat sich seitdem die Ansicht erhalten, daſs unter dem Einfluſs der Gravidität perniciöse Anämien entstehen können.

Die Kasuistik aus den letzten Jahren ist in Bezug auf diese Komplikation der Gravidität sehr spärlich und eine befriedigende Erklärung des Zustandekommens der schweren Anämien infolge der Gravidität ist bisher von niemand gegeben worden. Zweifellos sind diese Fälle verhältnismäſsig sehr selten, denn weder in den Mitteilungen von gynäkologischer Seite, noch aus den inneren Kliniken sind seit der Entwickelung der modernen Hämatologie einwandsfreie Untersuchungen über diese Form der perniciösen Anämie beigebracht worden, und mir persönlich ist bisher noch niemals ein Fall von perniciöser Anämie bei einer Gravida zur Beobachtung gekommen.

Übersieht man die ältere Kasuistik von Gusserow, so findet man, daſs in den meisten Fällen neben der Gravidität solche Momente schädigend eingewirkt haben, welche unzweifelhaft anämisierend wirken, nämlich Blutungen, chronische Magen- und Darmstörungen, ungenügende Ernährung, besonders Mangel an Fleischnahrung, allgemeine Erschöpfungen etc., so daſs es sehr zweifelhaft erscheinen muſs, ob die damals beobachteten Fälle wirklich auf die Gravidität zurückzuführen sind, oder ob sie nicht vielmehr in derselben Weise durch chronische Blutungen oder Auto-Intoxikation vom Darme entstanden sind, wie wir das bei der ersten und zweiten Gruppe sahen, wobei die Raum beschränkende Wirkung des graviden Uterus auf die Eingeweide, die Kotstauung im Darme und das Zustandekommen von vermehrter Fäulnis im Darme begünstigt haben mag.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daſs nach Mitteilungen von Stieda in manchen Fällen die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft einen heilenden Einfluſs auszuüben vermag. Immerhin ist es fraglich, ob man heute noch berechtigt ist, die Schwangerschaft als ein besonderes, zur Anämie führendes, Moment gelten zu lassen.

5. **Hygienische Schädlichkeiten** verschiedener Natur können ohne Zweifel den Ausbruch der Krankheit veranlassen, und zwar ist es besonders die ungenügende und unzweckmäfsige Ernährung, welche bei den Angehörigen der niederen Stände, zumal den Frauen, einen wichtigen Faktor bildet. Aufserdem ist aber auch der dauernde Aufenthalt in ungesunder Luft, ferner allgemeine Erschöpfung, wie das Überstehen häufiger Schwangerschaften, langdauerndes Stillen etc. in der Ätiologie hervorzuheben. Neuerdings ist von Curtin u. a. beobachtet worden, dafs sich unmittelbar nach einem allgemeinen Shok, z. B. nach schwerer Verletzung, nach Eisenbahnunglück eine progressive perniciöse Anämie entwickeln kann.

In den höheren Ständen liegen die Schädigungen häufig mehr auf dem psychischen Gebiete, und man sieht z. B. eine so schwere Anämie gelegentlich sich bei Frauen entwickeln, die neben intensiver geistiger Arbeit es auch körperlich den Männern gleichzuthun streben, sich ohne Rücksicht auf ihr körperliches Befinden, z. B. auf bestehende Menstruation, Strapazen zumuten, welche das gewöhnliche Mafs weiblicher Leistungsfähigkeit überschreiten.

Eine sichere Erklärung für das Zustandekommen der Anämie im Gefolge dieser Schädlichkeiten, welche schon von Eichhorst besonders hervorgehoben wurden, ist auch heut noch nicht möglich. Schon oben (S. 165) wurde gezeigt, dafs eine qualitativ und quantitativ ungenügende Ernährung einen anämisierenden Einflufs ausübt, und es ist nicht schwer zu verstehen, dafs bei jahrelanger Schädigung durch Unterernährung schliefslich ebenso eine Insufficienz in der Blutbildung eintritt, wie nach chronischen kleinen Blutungen, zumal wenn grofse Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Körpers gestellt werden.

6. **Chronische Giftwirkungen.** Viel leichter verständlich ist die Entstehung perniciöser Anämien durch lang fortgesetzte, tägliche Aufnahme kleiner, die Blutkörperchen zerstörender Giftmengen durch die Atmungs- oder Verdauungswege, wobei sich in derselben Weise eine perniciöse Anämie entwickeln kann wie bei den geschilderten Auto-Intoxikationen vom Darme. Es tritt auch hier bei solchen Individuen, welche eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Blutes resp. mangelnde Regenerationsfähigkeit aufweisen, eine Unterbilanz in der Blutbildung auf, infolge der unablässig zu Grunde gehenden Zellen und des mangelhaften Wiederersatzes derselben, so dafs das Defizit in der Zirkulation allmählich immer gröfser wird und schliefslich diejenige fehlerhafte Richtung in der Blutbildung auftritt, welche wir als hauptsächliches Charakteristikum der perniciösen Anämie ansehen müssen.

Von solchen Giften erscheinen mir in praktischer Beziehung am wichtigsten zu sein das Kohlenoxyd, welches z. B. bei Plätterinnen

Forderung ist, so häufig wird in praxi unzweifelhaft hiergegen gefehlt. Oft wird den blassen Patienten, resp. Patientinnen geraten, sich in der frischen Luft zu tummeln, Rad zu fahren u. s. w., obwohl die Kranken nur mit gröſster geistiger Anstrengung dieser Forderung nachkommen können, während sie sich in vollkommener Ruhelage verhältnismäſsig viel wohler fühlen. Es ist demnach, da jede körperliche Anstrengung erhöhte Anforderungen an den ganzen Stoffwechsel und auch an die Thätigkeit des Blutes stellt, eine derartige Bewegung im Freien durchaus irrationell, vielmehr, wie gesagt, die Bettruhe in der ganzen ersten Periode der Krankheit prinzipiell festzuhalten. Daſs dabei für reichliche Zufuhr frischer Luft zu sorgen ist, die Kranken eventuell im Fahrstuhl auf den Balkon oder sonst ins Freie gefahren werden können, ist selbstverständlich; doch giebt es Patienten, welche auf der Höhe der Erkrankung derartig geschwächt und empfindlich sind, daſs ihnen selbst eine leichte Luftbewegung im geschützten Garten und eine stärkere Belichtung, wie sie im Freien gegenüber der Stube stattfindet, unangenehm ist.

In **zweiter Linie** muſs es sich darum handeln, die anämisierende Schädlichkeit aus dem Körper möglichst sicher und dauernd zu entfernen, und dies hat bei denjenigen Fällen, in welchen eine Auto-Intoxikation vom Darme aus vorliegt, darin zu bestehen, daſs einerseits durch Entleerung des Magen-Darm-Kanales der Stagnation von Giftstoffen entgegengewirkt wird, andererseits durch geeignete Mittel, besonders aber durch eine zweckmäſsige Ernährung eine Neubildung dieser Giftstoffe nach Möglichkeit verhindert wird.

Zuerst wurde von dem Schweizer Arzte Sandoz nachgewiesen, daſs Spülungen des Magen-Darm-Kanales von bester Wirkung bei der Behandlung perniciöser Anämien seien, eine Ansicht, welche ich auf Grund eigener Erfahrungen nur bestätigen kann. Es ist unter allen Umständen das rationellste, die Behandlung dieser Kranken damit zu beginnen, daſs täglich einmal der Magen und ebenso der Darm, letzterer unter möglichst weit hinaufgehender Einführung eines weichen Darmrohres gründlich gespült werden, wofür einfach laues Wasser mit einem Kochsalzzusatz am zweckmäſsigsten ist. Diese Spülungen sind unzweifelhaft der Anwendung von Abführmitteln bei weitem vorzuziehen, weil sie erstens am sichersten wirken und zweitens bei den hochgradig entkräfteten Kranken verhältnismäſsig am schonendsten die Entleerung und Säuberung des intestinalen Tractus besorgen. Diese Spülungen geschehen in der ersten Zeit täglich, später mit ein- bis mehrtägigen Pausen und werden ausgesetzt, sobald die Zeichen der intestinalen Intoxikation aufgehört haben.

Zur Unterstützung dieser Maſsnahmen kann man auch den inner-

lichen Gebrauch von sogenannten Darm-Antisepticis heranziehen, wobei aber die stark abführenden Mittel, wie Calomel, zu vermeiden sind. Man kann zu diesem Zwecke Menthol, Kreosot, Resaldol, Salol geben; indessen muſs man sich immer bewuſst bleiben, daſs die Wirkung dieser Mittel zum Teil nur lokal begrenzt, zum Teil nur zweifelhaft ist, daſs keines von ihnen ganz indifferent für den sehr geschwächten Organismus ist und daſs sie daher nicht im Stande sind, die einfachen Spülungen zu ersetzen.

Viel wichtiger als diese Medikamente ist **die Regelung der Ernährung,** welche im Beginne der Erkrankung stets auf groſse Schwierigkeiten stöſst, da die Kranken meist nicht nur appetitlos sind, sondern direkt Widerwillen gegen die Ernährung äuſsern und bei ihrer allgemeinen Apathie und Kraftlosigkeit einer ununterbrochenen Überwachung bedürfen, so daſs es anfänglich unumgänglich ist, sie von geschultem Personal speisen zu lassen.

Bei dem Fehlen der Salzsäure im Mageninhalte empfiehlt es sich, zu jeder Mahlzeit einige Tropfen Salzsäure geben zu lassen, ferner sind Bitter-Tinkturen und kleine Quantitäten englischen Porterbieres als appetitanregende Mittel sehr zweckmäſsig.

Die Ernährung selbst muſs mit leichtest verdaulichen Nahrungsmitteln derartig erfolgen, daſs häufig kleine Mengen derselben gereicht werden und zwar nicht nur Eiweiſsstoffe, da ja ein besonderes Defizit im Eiweiſsstoffwechsel dieser Kranken gar nicht besteht und da ein Zuviel von diesen Stoffen lediglich eine Steigerung der Eiweiſsfäulnis im Darme hervorrufen würde. Es ist vielmehr auf die Beigabe von Gemüse ein besonderes Gewicht zu legen.

Es empfiehlt sich nicht, diesen Kranken groſse Mengen von Milch beizubringen, da die groſsen Flüssigkeitsquanta leicht zu einer sehr unerwünschten Dilatation der an und für sich sehr schlaffen Magenwände führen können, sondern es empfiehlt sich, neben kleinen Quantitäten von Milch und Fleischbrühe, die mit Mehl und Ei abgezogen sind, fein geschabtes Fleisch, auch Fleischgelée mit Puré von grünen Gemüsen, Schoten, Bohnen, Spinat, ferner Carotten und auch Kartoffeln zu geben und für möglichst groſse Abwechselung zu sorgen. Dazwischen sind geröstete Weiſsbrotschnitten als Appetitbrötchen mit Kaviar, Sardellen-Butter und ähnlichen Appetit anregenden Delikatessen zu reichen. Auch kleine Mengen süſser Mehlspeisen sind zweckmäſsig. Als Getränke können kleine Mengen eines Nährstoff reichen Bieres, wie Malzbier, Braunschweiger Mumme und dergleichen gegeben werden.

Ernährende Klystiere sind im Anfange bei vielen dieser Kranken dringend geboten.

Diese Ernährung erfordert eine grofse Sorgfalt und Geduld von seiten des Pflegepersonals, und es ist ohne weiteres klar, dafs sie in der Hauspraxis bei den minder bemittelten Ständen überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Wenn es nicht gelingt, durch eine sorgfältige Ernährung die Kräfte zu heben, so ist auch von einer medikamentösen Behandlung kaum ein Erfolg zu erwarten, und es empfiehlt sich, nicht eher solche Mittel anzuwenden, welche auf die Beschaffenheit des Blutes selbst einwirken sollen, als eine deutliche Hebung der schwer gesunkenen Körperkräfte nachweisbar ist. Allenfalls können in dieser ersten Periode der Therapie gegen fieberhafte Temperatursteigerungen kleine Dosen von Chinin gegeben werden, welche, zu etwa 0,25 zweimal am Tage gegeben, häufig einen sehr deutlichen Einflufs auf die Temperatur ausüben. Ebenso haben sich kleine Dosen Aspirin (0,5) drei- bis viermal am Tage für diesen Zweck als günstig erwiesen.

Hat man in dieser Weise mit Magen-Darm-Spülungen, geeigneter Pflege und Diätetik zwei bis drei Wochen lang diese Therapie fortgeführt, und ist der Krankheitsfall ein solcher, bei welchem die Blut-Destruktion und sonstigen Organveränderungen noch nicht zu weit fortgeschritten sind, so machen sich folgende Zeichen in der Besserung bemerkbar. Zunächst fühlen die Kranken sich subjektiv kräftiger, die Apathie wird geringer, der Appetit reger, die ganze Stimmung eine bessere. Objektiv läfst sich bei Körperwägungen in der ersten Woche häufig eine Abnahme des Körpergewichtes konstatieren, die auf das Schwinden ödematöser Schwellungen zurückzuführen ist. Dann aber hebt sich das Körpergewicht infolge der günstigeren Ernährung in stetiger Weise, wobei man berücksichtigen mufs, dafs die Kranken infolge der häufig seit Monaten bestehenden Appetitlosigkeit in einem verhältnismäfsig sehr schlecht genährten Zustande in die Behandlung treten.

Auf diese Thatsache ist ein Phänomen zurückzuführen, welches ich bei der Untersuchung des Blutes in jedem einzelnen Falle beobachtet habe, dafs nämlich in diesen ersten Stadien der Behandlung trotz der Zunahme des Körpergewichtes und trotz der allgemeinen Besserung des Befindens bei den laufend fortgeführten Untersuchungen des Blutes eine Zunahme des Wassergehaltes, also eine noch stärkere Verdünnung des Blutes eintritt, als bei der Aufnahme vorhanden war, eine Erscheinung, die mich anfänglich häufig zu prognostisch ungünstigen Schlüssen verleitet hat, die indes lediglich darauf zurückzuführen ist, dafs infolge der Verbesserung der Nahrungsaufnahme gröfsere Mengen von Flüssigkeit in die Zirkulation gelangen, so dafs das Blut verdünnt wird. An den Zellen selbst lassen

sich in diesen ersten Stadien meist noch keine deutlichen Veränderungen nachweisen.

Sehr wichtig ist das Verhalten des Urins, dessen Quantität täglich gemessen werden mufs, denn wir haben an der wachsenden Menge des Urins den deutlichsten objektiven Mafsstab für die gesteigerte Nahrungsaufnahme; aufserdem mufs die Indikanausscheidung kontrolliert werden, und bei den günstig verlaufenden Fällen pflegt unter dem geschilderten Regime diese Ausscheidung in der zweiten bis dritten Woche zu schwinden.

Wenn die Besserung bis zu diesem Grade fortgeschritten ist, tritt die Aufgabe heran, auf **die Blutmischung selbst direkt einzuwirken**, und es wirft sich alsdann die Frage auf, welches von den bekannten blutverbessernden Mitteln hier am Platze ist. Das **Eisen**, welches bei der Chlorose seit alters mit gutem Erfolge angewandt wird, ist schon von Eichhorst als unzweckmäfsig bei der perniciösen Anämie bezeichnet worden, eine Ansicht, die von verschiedenen Seiten bestätigt wurde. Es ist von vornherein unwahrscheinlich, dafs der Organismus dieser Kranken am Eisen Mangel leidet, denn wir haben ja gesehen, dafs sich reichliche Eisendepots infolge der vermehrten Blutdegeneration in der Leber dieser Kranken finden, und andererseits haben die neueren Arbeiten über das Wesen der Eisenwirkung im Organismus ergeben, dafs weniger eine Neubildung von Zellen im Knochenmarke als vielmehr eine Verbesserung des Hämoglobingehaltes durch das Eisen bedingt wird, und es ist fraglich, ob diese Wirkung bei den eigenartigen Verhältnissen der perniciösen Anämie, bei der das Knochenmark schon an und für sich im Zustande lebhafter regenerativer Thätigkeit begriffen ist, am Platze ist.

So viel glaube ich nach eigenen Beobachtungen sagen zu können, dafs die Eisentherapie in der ersten Zeit der Behandlung eher kontraindiziert ist, da sie bei der geringen Leistungsfähigkeit der Verdauungsorgane geeignet ist, den Appetit zu verringern, also gerade der oben entwickelten Indikation entgegenwirkt.

Dagegen kommen leicht verdauliche Eisenpräparate in der Rekonvalescenz in Frage und vielleicht auch bei denjenigen selteneren Fällen, bei welchen das völlige Fehlen kernhaltiger roter Blutkörperchen in der Zirkulation auf eine mangelhafte regenerative Thätigkeit im Knochenmarke hindeutet, bei der also die direkte Veranlassung vorliegt, einen Reiz auf das Knochenmark auszuüben.

Als das sicherste Mittel zur Verbesserung der Blutbeschaffenheit hat sich nach allen Mitteilungen bei diesen Krankheiten das **Arsen** am besten bewährt. Indessen möchte ich ausdrücklich hervorheben, dafs das Arsen nicht etwa als ein Spezifikum für perniciöse Anämie

anzusprechen ist, sondern nur auf der Basis der sorgfältigsten diätetischen Therapie einen günstigen Erfolg verspricht.

Über die Wirkungsweise des Arsens bei diesen Anämien lassen sich einstweilen noch keine Theorien aufstellen, denn, wie noch Liebreich vor kurzem betonte, ist diese Wirksamkeit aus den experimentellen Versuchen bisher nicht zu erklären, vielmehr sind wir einstweilen noch darauf angewiesen, uns mit den empirisch festgelegten Thatsachen bei der Arsenwirkung, die auf so differenten Gebieten wie bei Nerven-, Haut-, Stoffwechsel- und Blutkrankheiten ihre Triumphe feiert, zu begnügen.

Es empfiehlt sich, bei unseren Kranken das Arsen subcutan anzuwenden, um die Verdauung möglichst wenig zu beeinflussen, und ich kann aus längerer Erfahrung diejenige Modifikation der Arseninjektion empfehlen, welche von v. Ziemssen angegeben ist. Dieselbe besteht darin, dafs 1 g reiner arseniger Säure in 5 ccm Normal-Natronlauge unter Kochen gelöst, mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und darauf filtriert wird, so dafs eine einprozentige Lösung von Natron arsenicosum entsteht. Hiervon beginnt man mit Einspritzungen von $^1/_{10}$ ccm, also einer Dosis von 1 mg acidum arsenicosum und steigt allmählich bis zu 1—2 cg. Die Injektionen sind ziemlich schmerzlos und werden sehr gut vertragen.

Von sonstigen Medikamenten ist noch das **Jod** zu erwähnen, welches in solchen Fällen, wo eine luetische Grundlage des Leidens anzunehmen ist, am Platze ist. Dagegen lassen sich durch Phosphor, Mangan und andere für diese Zustände von Blutarmut empfohlene Mittel ebenso wenig günstige Erfolge erreichen, wie von dem neuerdings entsprechend der organotherapeutischen Richtung empfohlenen Knochenmark. Letzteres ist zum Teil roh, zum Teil in präpariertem Zustande von verschiedenen Seiten bei dieser Krankheit versucht worden, doch anscheinend nirgends mit günstigem Erfolge, eine Erfahrung, die ich selbst bestätigen kann.

Sauerstoffinhalationen sind bei einem Kranken von Küster mit günstigem Erfolge angewandt worden.

Bluttransfusionen sind für Kranke in den extremen Stadien der perniciösen Anämie gegen den Collaps ausgeführt worden und können, wie z. B. Beobachtungen von Quincke und Ewald zeigen, unter Umständen einen vorübergehenden Erfolg haben. Eine definitive Heilung pflegt bei diesen Kranken wegen zu weit fortgeschrittener Anämie ausgeschlossen zu sein. Von vornherein könnte es rationell erscheinen, die Bluttransfusionen schon in früheren, also noch nicht ganz verzweifelten Fällen als Unterstützungsmittel der sonstigen Therapie anzuwenden, da man sich von denselben einen direkten Reiz auf

die Blutbildung im Knochenmarke versprechen darf. Indessen ist doch zu bedenken, dafs die Transfusion eines gesunden menschlichen Blutes gerade bei solchen schweren Anämien Gefahren mit sich bringt, welche verhängnisvoll werden können. Es ist nämlich zu berücksichtigen, dafs das isotonische Verhalten des gesunden Blutes aller Wahrscheinlichkeit nach ein anderes ist als das des perniciös anämischen, dafs daher die Transfusion des ersteren sehr leicht zu einer Alteration und Zerfall von Blutzellen in der Zirkulation des anämischen führen kann, und dafs auch durch Erhöhung des Blutdruckes infolge der Transfusion die bei den Anämischen bestehenden Erkrankungen der feinsten Gefäfse Gefahren mit sich bringen, die wir in ihrer Tragweite nicht zu beurteilen vermögen. Ich habe mich aus diesen Gründen bisher zur Ausführung der Transfusion bei diesen Kranken nicht entschliefsen können.

Bei fortschreitender Besserung ist es zweckmäfsig, den Stoffwechsel durch Massage, leichte hydrotherapeutische Prozeduren und später durch Gymnastik anzuregen, die Zirkulation zu verbessern und dadurch den Kräftezustand zu heben.

Allmählich müssen die Kranken an eine schwerere Kost gewöhnt werden, wobei naturgemäfs vorsichtig vorgegangen werden mufs. Bei dauerndem Salzsäuremangel im Magen sind dauernde Gaben von Salzsäure zu den Mahlzeiten notwendig.

Sobald es sich um solche Anämien handelt, welche durch chronische Blutungen entstanden sind, wird naturgemäfs die erste Aufgabe sein, die Blutungen zu beseitigen. Da es sich sehr häufig um kleine dauernde Blutungen des Magens handelt, so empfehlen sich hierfür mehrmalige Gaben von Liquor ferri sesquichlorati (3—5 Tropfen in einem Glas Wasser) neben schleimiger Suppendiät, während gynäkologische chronische Blutungen durch lokale Therapie geheilt werden müssen.

Nachdem dieser wichtigen Indikation, die Grundlage des Leidens zu beseitigen, genügt ist, bleibt die Aufgabe der Therapie wieder dieselbe wie bei den intestinalen Formen, d. h. die fehlerhaften Blutbildungen müssen durch das geschilderte diätische und medikamentöse Regime beseitigt werden, wobei zu berücksichtigen ist, dafs auch bei diesen Formen der perniciösen Anämie aller Wahrscheinlichkeit nach Atrophien der Drüsen des Verdauungstraktus auftreten, so dafs auch hier den Veränderungen im Magen-Darmkanal die gröfste Aufmerksamkeit zu widmen ist.

Der Krankheitsverlauf.

Der Krankheitsverlauf gestaltet sich in den günstig verlaufenden Fällen, welche noch in einem solchen Stadium der Krankheit in die

Behandlung kommen, wo eine Wiederherstellung möglich ist, d. h. die Blutveränderungen und Degenerationen der inneren Organe noch nicht derartig weit fortgeschritten sind, dafs der Tod unausbleiblich ist, derartig, dafs zunächst das subjektive Befinden sich bessert, die Kranken sich kräftiger fühlen, der Appetit wiederkehrt, die Verdauung sich bessert, die Urinmenge entsprechend der erhöhten Nahrungsaufnahme steigt und, wie schon erwähnt, die Indikanausscheidung zurückgeht. Nachdem die anfangs vorhandenen Ödeme geschwunden sind, bieten die Bestimmungen des Körpergewichtes einen guten Anhaltepunkt für die Besserung des Allgemeinbefindens. Die Blutbefunde dagegen ändern sich meistens in den ersten Wochen der Krankheit so gut wie gar nicht und erst allmählich bei deutlicher fortschreitender allgemeiner Rekonvalescenz treten Veränderungen derartig auf, dafs die degenerativen Erscheinungen, besonders die Poikilocyten und die körnige Degeneration schwinden und die normalen Formen mehr in den Vordergrund treten, während die polychromatophilen Zellen noch lange bestehen bleiben. In manchen dieser Fälle finden sich kernhaltige Zellen normaler Gröfse in den ganzen ersten Wochen des Krankheitsverlaufes. Indessen habe ich auch günstig verlaufende Fälle gesehen, bei welchen diese Produkte stärkerer regenerativer Thätigkeit des Knochenmarkes so gut wie gar nicht vorhanden waren.

Auch das Verhalten der Leukocyten ist zu berücksichtigen, da auf der Höhe der Erkrankung und bei den ungünstig verlaufenden Fällen eine Verringerung der Leukocyten vorhanden zu sein pflegt, während sie in der Rekonvalescenz in stärkerer Zahl auftreten und manchmal eine erhebliche Leukocytose den Beginn der Besserung einleiten kann, wie von Noorden beobachtet hat.

Immer ist daran festzuhalten, dafs diese Blutbefunde in der ersten Zeit der Behandlung mit Vorsicht aufzufassen sind. Denn wie trügerisch die exakten Zählungen und Messungen sein können, zeigt die erwähnte Thatsache, dafs durchgehends in der ersten Behandlungszeit das Blut infolge der vermehrten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme eine Verdünnung, d. h. eine Zunahme des Wassergehaltes zeigt.

Bei fortschreitender Besserung nimmt die Trockensubstanz im Blute und das spezifische Gewicht dauernd zu, die pathologischen Zellformen schwinden mehr und mehr, und es besteht schliefslich ein nach jeder Richtung völlig normaler Blutbefund.

Rückfälle.

Diese Schilderung des Krankheitsverlaufes würde aber unvollständig sein, wenn man nicht eines Vorkommnisses gedächte, welches

bei der ganzen Beurteilung der Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Es handelt sich um die Rückfälle der Krankheit, welche nach manchen Autoren so häufig vorkommen, daſs sie eine wirkliche Heilung der Krankheit überhaupt in Abrede stellen und nur von Intermissionen sprechen, die zeitweise den perniciös anämischen Krankheitsverlauf unterbrechen. Thatsächlich kommen Rezidive leicht vor. Wenn man indessen ihrer Entstehung nachforscht, so findet man, daſs sie dann auftreten, wenn die Kranken nach der Beseitigung ihrer schweren Blutveränderungen in kurzer Frist wieder zu denselben Schädlichkeiten zurückkehren, durch welche die Krankheit entstanden war. Sie trifft ganz besonders für diejenigen Fälle zu, bei welchen durch unzweckmäſsige Ernährung und durch Verdauungsstörungen die Krankheit veranlaſst war, und man sieht, daſs, wenn diese Menschen nach erfolgter Besserung wieder zu ihrer ungenügenden, schwer verdaulichen Kost zurückkehren, wenn sie sich wiederum dabei starken körperlichen Strapazen aussetzen müssen, wenn sich wieder Störungen in der Stuhlentleerung entwickeln, daſs dann thatsächlich in kurzer Frist dasselbe schwere Krankheitsbild entsteht wie vorher.

Ich selbst habe ein junges Mädchen mit zweimaligem Recidiv behandelt, welches sich als Nähterin in dürftigster Weise ernährte und jedesmal nach dem Verlassen des Krankenhauses sich durch diesen Mangel eine erneute Blutarmut zuzog.

Diese Beobachtungen sind leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daſs einerseits wieder dieselben Giftstoffe wirksam werden wie zu Beginn des ganzen Leidens, und daſs zweitens nach unserer Ansicht überhaupt eine fehlerhafte oder mangelhafte Bildung der Blutzellen vorhanden ist, welche unmöglich in wenig Monaten vollständig beseitigt sein kann. Man muſs vielmehr die Blutbildung bei diesen Patienten ebenso verändert auffassen, wie etwa die Verbrennung der Kohlehydrate bei dem Diabetiker, der sofort wieder Zucker im Urin ausscheidet, wenn er von seinem als zweckmäſsig erprobten diätetischen Regime abweicht. Auch die Blutbildung solcher Personen, welche die Zeichen der perniciösen Anämie dargeboten haben, ist noch für lange Zeit ein locus minoris resistentiae, und es bedarf längerer Zeit, um die anomale Richtung der Blutbildung zum Schwinden zu bringen.

So sehen wir denn, daſs die Recidive besonders der Kranken der niederen Stände wieder auftreten, wenn die Pflege und Ernährung des Krankenhauses aufhört und sie in ihre gewohnte Umgebung zurückkehren, während bei den Kranken der besseren Stände, wenigstens soweit meine Beobachtung reicht, die Recidive viel seltener sind.

Hieraus ergiebt sich eine wichtige therapeutische Pflicht, welche darin besteht, dafs die Kranken auch nach ihrem Ausscheiden aus der Behandlung zunächst in sorgfältiger Weise über ihre Ernährung und über das Mafs der zu leistenden körperlichen Arbeit aufgeklärt werden, dafs eventuell ein leichterer Beruf gewählt wird, ganz besonders auch ein längerer Rekonvalescenzurlaub auf dem Lande oder in sonstig hygienisch günstigen Bedingungen (Ferienkolonien) bewirkt wird und dafs von Zeit zu Zeit eine Vorstellung beim Arzte angeordnet wird, damit ein etwa entstehendes Recidiv frühzeitig erkannt wird.

Unter diesen Bedingungen, welche sich selbst in einer gröfseren Stadt nicht so schwer erreichen lassen, kann man die Kranken vor der Gefahr der Rückfälle am sichersten schützen.

Die Prognose.

Die Prognose dieser schweren Anämien ist heutzutage nicht mehr so ungünstig wie in früherer Zeit, wo die Statistiken z. B. von Biermer, Eichhorst u. a. fast nur über tödliche Ausgänge zu berichten wufsten. Naturgemäfs sind auch heute die allzuweit fortgeschrittenen Fälle dieser Krankheit nicht mehr zu heilen, und es ergiebt sich daraus die Forderung, den bösartigen Charakter dieser Anämien frühzeitig zu erkennen, bevor die degenerativen Veränderungen an den Organen bis zu irreparabler Höhe gediehen sind. Nicht selten kommen Kranke mit diesen schweren Anämien zur Behandlung in die Krankenhäuser, bei welchen schon seit vielen Monaten, manchmal sogar Jahren, die auffälligen Zeichen der Blutarmut bestanden, und welche nunmehr sub finem vitae, wenn die Kachexie, die Anämie und Ödeme weit vorgeschritten sind, zur Aufnahme gelangen, wobei sich von vornherein die Aussichtslosigkeit jeder Therapie von selbst ergiebt.

Die Punkte, auf welche bei der Untersuchung hartnäckiger, sich stets verschlimmernder Anämien zu achten sind, sind im Vorstehenden auseinandergesetzt, und ich möchte hier nur noch einmal darauf hinweisen, dafs sich der maligne Charakter derselben nicht ausschliefslich durch die Blutuntersuchung erkennen läfst, sondern dafs besonders dem Verhalten des Verdauungsapparates, der Beschaffenheit des Urins u. s. w. die gröfste Aufmerksamkeit zuzuwenden ist, und es ergiebt sich aus allen Erfahrungen, dafs die Therapie um so günstigere Chancen findet, je weniger fortgeschritten die Veränderungen im Blute und den sonstigen Organen sind.

Aber wenn man auch von den völlig hoffnungslosen Fällen absieht, so ist auch bei den sonstigen schweren Fällen von perniciöser Anämie die Prognose niemals bei der ersten Untersuchung, sondern erst

nach einiger Zeit mit einiger Wahrscheinlichkeit zu stellen, und wiederum ist auch jetzt der Blutbefund keineswegs ausschlaggebend, sondern, wie wir schon oben sahen, zeigt im Gegenteil das Blut in den ersten Wochen der Behandlung durchweg eine Zunahme des Wassergehaltes gegenüber dem Befunde bei der Aufnahme, so dafs die Blutuntersuchung hier manchmal geradezu irreführend wirkt. Es kommt für die Prognose das Verhalten des Appetites, die Nahrungsaufnahme und ihr entsprechend die Urinmenge, die Verdauung und das Verhalten des Herzens viel mehr in Betracht als die Mischungsverhältnisse des Blutes selbst.

Prognostisch günstig ist in jedem Falle das Vorhandensein von reichlichen kernhaltigen, roten Blutzellen normaler Gröfse und ein vermehrtes Auftreten von Leukocyten, Erscheinungen, die auf lebhafte Regeneration hindeuten. Aber auch diese Erscheinungen sind nicht eindeutig, zumal bei Kindern, die in den schlechtesten Zuständen bis kurz vor dem Tode grofse Mengen dieser Zellen im Blute aufweisen.

Naturgemäfs sind im allgemeinen prognostisch ungünstig solche Fälle, bei denen die erwähnten Regenerationsformen im Blute fehlen, die Leukocyten sehr spärlich sind, so dafs auf eine mangelhafte Thätigkeit des Herzens geschlossen werden mufs. Indessen kann man selbst aus dauernden derartigen Befunden nicht in seinen Schlüssen so weit gehen, wie dies z. B. Engel thut, nämlich auf eine Aplasie des Knochenmarkes zu schliefsen, denn, wie ein weiter unten mitgeteilter Fall zeigt, kann das Knochenmark erfüllt sein mit massenhaften Erythroblasten und doch keine Spur derselben in der Zirkulation auftreten, so dafs man in diesem Falle nicht an anatomische Anomalien, sondern lediglich an funktionelle Störungen denken mufs, infolge deren die Ausfuhr aus dem Knochenmarke gehemmt ist, ein Vorgang, den wir uns schwierig erklären können.

Unzweifelhaft sind alle diejenigen Fälle besonders ungünstig anzusehen, bei welchen Lues mit Knochenveränderungen als Grundlage dient. Ferner sind besonders ungünstig solche Fälle, bei denen die Nahrungsaufnahme trotz aller Mühe nicht in genügender Weise zu erzielen ist, wie man das besonders bei vorgeschrittenen Fällen mit starker psychischer Depression beobachtet, welche der Ernährung den gröfsten Widerstand entgegensetzt.

Eigene Beobachtungen.

Einige Beispiele aus dieser Krankheitsgruppe, welche in der letzten Zeit zur Beobachtung kamen, werden den Krankheitsverlauf und die Therapie am besten illustrieren.

1. H. K. Drechsler, 35 Jahre alt, stammte aus gesunder Familie, war selbst im allgemeinen stets gesund gewesen und hätte nur im Jahre 1889 an Magenkatarrh gelitten. Von syphilitischer Infektion war ihm nichts bewuſst.

Seit Jahren bestand ein hartnäckiger Rachen- und Kehlkopfkatarrh, und als Patient etwa 6 Monate vor seiner jetzigen Krankheit mit Hals- und Schluckbeschwerden, die von einer Mandelentzündung herrührten, einen Arzt konsultierte, wurde von diesem die Halsaffektion für syphilitischer Natur gehalten, mit Argentum nitricum sehr schmerzhaft geätzt und Patient muſste 40 Portionen unguentum cinereum als Schmierkur gebrauchen. Darauf war Patient allmählich blaſs geworden. Hierzu hatten sich geistige und körperliche Schwäche gesellt, zeitweise leichte gelbe Färbung, unregelmäſsige Verdauung mit vorwiegender Verstopfung, dann Kribbeln in den Füſsen, Kältegefühl in Händen und Füſsen und Unsicherheit beim Gehen und schlieſslich war der Patient zu schwach, um zu gehen oder zu stehen.

Bei seiner Aufnahme am 27. Januar 1900 zeigte der mittelgroſse, mäſsig ernährte Mann eine auffällig blasse, fahle Hautfarbe, das Fettpolster war gering, Ödeme bestanden nicht, an den Konjunktiven leicht ikterische Färbung, die Muskulatur auffällig schlaff. Kein Fieber. Im Augenhintergrunde mehrere punktförmige Blutungen. Es fand sich eine Pharyngitis sicca und Laryngitis chronica, die indessen durchaus keinen syphilitischen Eindruck machten. Das Herz lag in normalen Grenzen. Es bestanden systolische Geräusche an der Spitze und der Pulmonalis. Der Puls war leicht unterdrückbar, 80—90 Schläge. Das Abdomen war in der Magengegend druckempfindlich. Mäſsiger Meteorismus. Die Leber in normalen Grenzen. Die Milz etwas vergröſsert. Im Colon auffällig viele Kothballen durchzufühlen. Der Mageninhalt zeigte bei wiederholten Untersuchungen keine freie Salzsäure.

Der Urin war frei von Eiweiſs und Zucker, enthielt reichliche Urate und mäſsige Indikanmengen.

Am Nervensystem bestanden Parästhesien, an den Fingern und Füſsen zeitweise Kribbelgefühl. Ferner eine auffällige Ataxie der oberen und unteren Gliedmaſsen. Die Sensibilität für feine Berührung war an den Fingern herabgesetzt, rechts stärker als links. Die Stereognosie rechts sehr, links schwächer gestört. Die Patellarreflexe waren gesteigert, Hautreflexe schwach. Die motorische Kraft war allenthalben sehr gering, doch nirgends Entartungsreaktion. Das Stehen wegen der allgemeinen Schwäche kaum möglich und mit deutlichem Schwanken bei geschlossenen Augen.

Das Blut dieses Kranken zeigte ein spezifisches Gewicht von 1036, das Serum 1027. Es bestand starke Poikilocytose, viele Krüppelformen, daneben viele Makrocyten und im Anfange mehrere Megaloblasten. Die weiſsen Zellen sehr spärlich.

Dieser Kranke, welcher einen sehr elenden Eindruck machte, wurde während der ersten drei Wochen seines Aufenthaltes lediglich diätetisch behandelt und erhielt anfangs täglich, später jeden zweiten Tag Magen- und Darmspülungen, zu jeder Mahlzeit Salzsäure und stündlich kleine Mengen grüner Gemüse, Kartoffelpüré, geschabtes, rohes Fleisch, kleine Mengen Milch, Appetitsbrödchen und englisches Porterbier; auſserdem während der ersten 14 Tage täglich zwei Nährklystiere von je 300 ccm Milch, 30 g Zucker, einem Ei und etwas Nährpulver. Nachdem sich unter dieser Medikation die Kräfte etwas gehoben hatten, erhielt Patient vom 25. Februar ab Arsenik in steigender Dosis subkutan und zwar während etwa 6 Wochen im ganzen 0,27 acidum arsenicosum.

Der Krankheitsverlauf war, wie immer in diesen Fällen, schwankend, d. h. Perioden zunehmenden Wohlbefindens wurden durch Tage schlechteren Befindens gestört. Indessen war Patient doch schon am 15. März, also nach ca. 7 wöchentlicher Behandlung, so weit, daſs er ohne Unterstützung, wenn auch noch deutlich ataktisch

zu gehen vermochte und die Sensibilitätsstörungen wesentlich zurückgegangen waren. Im Mageninhalte bestand dauernd Anacidität und die Retinalblutungen waren vollständig resorbiert. Am 7. April verliefs der Kranke in vortrefflichem Allgemeinbefinden mit geeigneten diätetischen Vorschriften versehen das Krankenhaus, und es bestanden nur noch leichte Andeutungen von Ataxie in den Beinen und ein gelegentliches Kribbeln in den Fingern. Dieser Kranke ist bis heute vollständig gesund geblieben. Über den Blutbefund giebt folgende Tabelle Aufschlufs. Es fand sich:

Datum:	spez. Gewicht des Blutes	Körpergewicht
28. Januar	1036	55 kg
21. Februar	1032	58 „
2. März	1036	60,8 „
15. März	1043	61,5 „
30. März	1048	62,2 „
7. April	1051	62,2 „

2. St. P., Arbeiter, 25 Jahre alt. War als Kind stets gesund gewesen, wollte angeblich im Jahre vorher Bluthusten gehabt haben und war seit 8 Monaten mit zunehmender Müdigkeit, Blässe, Körperschwäche und Schmerzen im Unterleibe erkrankt. Da Patient in dieser Zeit als Soldat diente, wurde er im Mai 1899 wegen Blutarmut mit Pension aus dem Lazareth entlassen. Der Zustand hatte sich weiterhin nicht viel geändert und am 7. August 1899 kam er zur Aufnahme in das Charlottenburger Krankenhaus.

Der robust gebaute Mann zeigte hochgradige Blässe und grofse Hinfälligkeit, Ödeme der Beine, am Herzen starke systolische Geräusche, am Unterleibe Meteorismus und Druckempfindlichkeit.

Die Milz war vergröfsert. Im Magen keine freie Salzsäure. Urin frei von Eiweifs und Zucker mit starkem Indikangehalt. Augenhintergrund anfangs ohne Blutungen. Das Blut zeigte ein spezifisches Gewicht von 1038, im Serum 1027, starke Poikilocytose, viele kernhaltige rote und darunter ziemlich viele Megaloblasten, ferner auffällig viele degenerierte rote Zellen.

Die Therapie bestand auch hier in täglichen Darmspülungen, zeitweise Magenspülungen. Aufserdem wurde wegen des besonders starken Indikangehaltes Salol gegeben und zeitweise Karlsbader Salz. Während der Indikangehalt durch das Karlsbader Salz gar nicht beeinflufst wurde, schwand er nach Salol sehr schnell.

Die Ernährung wurde mit leichtest verdaulichem Fleisch und Gemüsen unter Zugabe von Salzsäure und Pepsinwein geführt.

Schon nach zwei Wochen zeigte sich das Allgemeinbefinden gebessert und das Körpergewicht um über 2 kg gehoben. Es wurde infolgedessen zur Arsenbehandlung übergegangen. In diesem Falle trat nun alsbald eine allmählich zunehmende Steigerung der Temperatur auf, die vorher nicht vorhanden war; ebenso stieg die Pulsfrequenz zeitweise bis auf 150 in der Minute. Der Patient war wieder extrem blafs, etwas ikterisch, zeitweise somnolent, Ödeme traten an den Beinen und im Gesicht auf, Blutungen im Augenhintergrunde, Albuminurie, und die Ernährung konnte wegen des benommenen Zustandes nur mit gröfster Schwierigkeit durchgesetzt werden so dafs dauernd Nährklystiere gegeben werden mufsten. Gleichzeitig trat eine auffällige Verschlechterung im Blutbefunde ein, so dafs das spezifische Gewicht des Blutes bis auf 1031 sank. Der Zustand wurde zeitweise so bedrohlich, dafs Excitantien

angewandt werden mufsten, und der Eindruck des ganzen Krankheitsbildes war ein völlig trostloser.

Da anscheinend die Fieberbewegungen im unmittelbaren Anschlusse an die Arsen-Injektionen eintraten, (es wurden täglich 0,002 bis 0,006 ac. arsenic. injiciert) so wurde am 8. September diese Behandlung ausgesetzt, kleine Dosen Chinin gegeben und nach 5 Tagen war das Fieber geschwunden, der Puls wieder von normaler Frequenz und guter Beschaffenheit, die Ödeme und Albuminurie geschwunden, das Sensorium wieder klar. Die Efslust kehrte zurück. Doch fanden sich im Blute noch immer sehr zahlreiche degenerierte Veränderungen an den Zellen. Allmählich besserte sich das Allgemeinbefinden immer erfreulicher. Schon am 26. September hatte der Patient 6 kg an Gewicht zugenommen. Es trat deutliche Rotfärbung an Wangen und Lippen hervor und die Efslust war sehr befriedigend. Es wurde weiterhin Eisen, Salzsäure und Pepsinwein gegeben und bald konnte der Patient das Bett verlassen. Es wurden Massage und Bäder angewandt und am 4. November, also etwa 3 Monate nach seinem Eintritt, konnte Patient in geradezu blühendem Wohlbefinden mit einer Gewichtszunahme von 26 Pfund und völlig normalem Blutbefunde entlassen werden. Auch heute, $2^1/_2$ Jahre nach seiner Entlassung, ist das Befinden ungestört dasselbe geblieben.

Das Verhalten des Blutes und Körpergewichtes ergiebt folgende Tabelle:

Datum	Spez. Gewicht des Blutes	Spez. Gewicht des Serum	Körpergewicht
7. August 1899	1038	1027	55,6 kg
22. August	1035	1027	58,1 „
10. September	1031	1026	—
19. „	1032	1027	55,2 „
26. „	1042	1029	61 „
5. Oktober	1050	1030	65,5 „
4. November	1052	1032	68,7 „.

---

3. Frau Alwine G., 34 Jahre alt, stammte aus gesunder Familie, gab an, früher selbst stets gesund gewesen und eine blühende rote Gesichtsfarbe gehabt zu haben. Sie war kinderlos, hatte auch nie abortiert. Seit 4 Jahren bestanden Kopfschmerzen, allgemeines Schwächegefühl, Appetitlosigkeit und Stuhlverstopfung und seit 3 Jahren war die Patientin auffallend blafs geworden. Die Patientin hatte in den letzten Jahren ihren Lebensunterhalt als Plätterin erworben und von 8 Uhr früh bis in die Nacht teils mit heifsen Bolzen, teils mit gasgeheizten Plätteisen gearbeitet, wobei sie nach ihrer eigenen Angabe häufig Gas mit eingeatmet hatte. In letzter Zeit hatte sie sich mit flüssiger Nahrung ernährt.

Am 13. November 1897 wurde die Kranke wegen hochgradiger allgemeiner Schwäche in das Charlottenburger Krankenhaus aufgenommen. Sie bot ein extrem anämisches Aussehen dar, die Haut war durchweg wachsbleich, die Schleimhäute schienen völlig blutleer zu sein. Dabei war das Fettpolster gut entwickelt. Patientin wog 59 kg. Bei Versuchen, sich aufzurichten, wurde der Kranken schwarz vor Augen und sie taumelte. Am Herzen und der Lunge, ebenso an Leber und Milz keine Abweichungen. Der Stuhl war angehalten, die Zunge belegt, im Magensaft freie Salzsäure nachweisbar. Die Körpertemperatur war normal, der Puls beschleunigt, im Urin kein Eiweifs, kein Zucker, dagegen besonders im Anfange starker Indikan-Gehalt, an einzelnen Tagen geringer. Im Stuhl keine Entozoeneier. Im Blute fanden sich 880000 rote Blutkörperchen, starke Poikilocytose, viele grofse und kleine

Formen, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen, spärliche Leukocyten, unter denen viele kleine und grofse Lymphocyten.

Das Blut enthält 12,76 Trockensubstanz, das Serum 8,85%.

In den ersten 10 Tagen wurden Magen- und Darmausspülungen, zeitweise Karlsbader Salz, sowie Tinctura amara, Porterbier, zeitweise Salol gegeben, der Appetit und die Kräfte hoben sich, die Patientin nahm um 1 kg an Gewicht zu.

Trotzdem zeigte am 29. November das Blut:

12,37% Trockensubstanz, das Serum 9,30%,

es hatte mithin noch eine weitere Verdünnung stattgefunden, wogegen das Serum konzentrierter geworden war.

Im weiteren wurde die Patientin mit steigenden Arsenik-Dosen behandelt, bei sorgfältigster Ernährung mit leichter Kost und appetitreizenden Zugaben.

Am 29. Dezember enthielt das Blut 13,12% Trockensubstanz, das Serum 8,8%.

Die Patientin fühlte sich bereits so kräftig, dafs sie aufstand, leichte Verrichtungen ausführte und war nur mit Mühe zur Fortsetzung der Kur zu bewegen.

Am 28. Januar aber verliefs sie, da sie sich völlig arbeitsfähig fühlte, auch die Haut und Schleimhäute eine leidlich rote Farbe zeigten, das Krankenhaus. Sie hatte im ganzen 16 Pfund an Körpergewicht zugenommen. Das Blut enthielt 14,8%, das Serum 9,56 Trockensubstanz. Die roten Blutkörperchen betrugen 3,1 Mill. im Kubikmillimeter, zeigten nur noch geringe Poikilocytenformen, die Leukocyten waren dauernd leicht vermehrt.

---

4. Anna G., Dienstmädchen, 21 Jahre alt, hatte den Vater an Schwindsucht verloren, auch ein Bruder war angeblich lungenleidend. Seit einer Scharlacherkrankung im Kindesalter hörte die Patientin schlecht. Sonst war die Patientin gesund gewesen. Seit 4—5 Monaten fühlte sie sich krank, sie war allmählich elender geworden, die Menses waren in der ganzen Zeit nicht aufgetreten. Seit ca. 2 Monaten hatte sie nach jeder Mahlzeit Schmerzen in der Magengegend gespürt und fast nach jeder Mahlzeit gebrochen, wobei sehr häufig Blut mit herausbefördert wurde. Der Stuhl war angeblich regelmäfsig.

Am 2. November 1897 wurde sie in das Krankenhaus aufgenommen, sie zeigte eine hochgradige Blässe der Haut und Schleimhäute, wurde beim Aufrichten im Bett schwindlig, gab langsame, schleppende Angaben und machte im allgemeinen den Eindruck tiefster Schwäche. Über der linken Lungenspitze hörte man vereinzeltes kleinblasiges Rasseln, am Herzen systolische Geräusche, die Milz war 14 cm breit, der Magen druckempfindlich, enthielt sehr reichliche freie Salzsäure, kein Blut. Im Stuhl keine Entozoeneier.

Der Urin war eiweifs- und zuckerfrei, enthielt viel Indikan. Temperatur normal, Puls etwas beschleunigt. Körpergewicht 45 kg. Im Blut fanden sich 14,66% Trockensubstanz, im Serum 9,63%. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 1,24 Mill., es fanden sich exquisite Poikilocytose, viele Makrocyten, keine kernhaltigen Formen, spärliche Leukocyten.

Die Ernährung dieser Patientin, bei welcher allem Anschein nach ein Ulcus ventriculi mit langdauerndem Brechen und Magenblutungen die schwere Anämie hervorgerufen hatte, wozu noch ein leichter Lungenspitzenkatarrh kam, machte im Anfang wegen des häufigen Erbrechens, Appetitlosigkeit und der allgemeinen Schwäche grofse Schwierigkeit. Von der zweiten Woche ab hob sich aber das Körpergewicht, die zumeist flüssige, leichteste, gemischte Kost wurde besser verdaut und nach 3 Wochen wurde unter weiterer Fortführung der Diät Arsenik gegeben.

Noch viele Wochen hindurch blieb die Patientin sehr blafs, es traten oft Recidive des Erbrechens ein, ohne dafs aber Blut im Erbrochenen gewesen wäre, zeitweise fieberte die Patientin, auch trat der Lungenspitzenkatarrh manchmal stärker in die Erscheinung. Im allgemeinen aber schritt die Genesung langsam vorwärts, die Kranke konnte leichte Beschäftigung verrichten, die Haut und Schleimhäute färbten sich besser und nach 6 monatlichem Aufenthalte konnte die Kranke als vollständig geheilt entlassen werden. Sie hatte nicht weniger als 39 Pfund an Körpergewicht zugenommen, das Blut zeigte morphologisch und physikalisch völlig normale Verhältnisse, Appetit und Verdauung waren sehr gut und Patientin fühlte sich völlig arbeitsfähig.

Die Blutuntersuchungen ergaben:

Datum	Mill. rote Blutk.	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serums
5. November	1,24	14,66 %	9,68 %
25. „	—	13,24 %	8,89 %
29. Dezember	1,15	14,17 %	9,29 %
12. Februar	3,5	16,65 %	10,45 %
23. März	—	16,16 %	10,09 %
5. Mai	4,16	19,4 %	10,64 %.

Dieses Mädchen befindet sich augenblicklich, also 4 Jahre nach ihrer damaligen Erkrankung, wieder im Krankenhause wegen Lungenkatarrhs. Ihr Blut zeigt durchaus normale Verhältnisse.

---

5. Die 62jährige Arbeiterfrau Luise J., welche 12 Partus und 2 Abortus durchgemacht hatte, war angeblich stets kräftig und gesund gewesen. Seit Mai 1895 fühlte sich die Patientin, angeblich nach einem „Verheben", unwohl, klagte über Appetitlosigkeit und Mattigkeit, so dafs sie schliefslich nicht mehr gehen konnte, und kam am 3. Dezember 1895 zur Klinik.

Die kleine, ziemlich magere Frau zeigte eine auffällige, wachsbleiche Farbe des Gesichts und der ganzen Haut; im Augenhintergrunde büschelförmige und rundliche Blutungen der Retina; Ödem der unteren Extremitäten, systolische Geräusche am Herzen. Am Digestionsapparat defekte Zähne, sehr dünne Bauchdecken mit starkem Meteorismus; Diastase der Musculi recti; allgemeine Druckempfindlichkeit am ganzen Abdomen. Im ausgeheberten Mageninhalt fehlten Salzsäure und Milchsäure. Irgend welche sonstigen Organerkrankungen nicht nachweisbar. Im Blute 0,8 Millionen rote Blutkörperchen. Starke Poikilocytose, kernhaltige kleine und grofse rote Blutkörperchen. Im Urin war starker Indikangehalt nachweisbar.

Die Diagnose wurde auch hier auf eine intestinale Form der perniciösen Anämie gestellt und die Kranke demgemäfs mit Abführmitteln, Magenausspülungen, Pepsinwein und Salzsäure, bei leicht verdaulicher Diät behandelt; später auch mit Arsenik. Unter dieser Therapie hob sich allmählich das allgemeine Befinden, und im speziellen besserte sich der Blutbefund in auffälligster Weise. Die Kranke war bei ihrer Entlassung am 13. Februar 1896, nachdem sie wochenlang sich aufser Bett befunden und leichtere Arbeiten verrichtet hatte, zwar noch blafs, aber bei so gutem Allgemeinbefinden, dafs sie als geheilt entlassen werden konnte.

Die Beobachtungen am Blute ergaben hier folgendes:

Datum	Rote Blutk. Millionen	Weiſse Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
4. Dezbr. 1895:	1,0	spärlich	—	—
8. „ 1895:	0,8	„	11,40	7,8
14. „ 1895:	0,9	„	—	—
6. Januar 1896:	2,1	3000	15,1	7,78
23. „ 1896:	2,4	spärlich	—	—
13. Febr. 1896:	3,9	„	18,20	9,65.

Ältere Litteratur.

Askanazy. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 80.
Baginski. Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. 1894. 7. Febr.
Bartels. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 3.
Bernheim. Revue méd. de l'Est. 1879. S. 687.
Biermer, A. 1. Tagebl. der 42. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Dresden. 1868. Nr. 8. IX. Sekt. S. 173. — Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte. Jahrg. II. 1872. Nr. 1.
Browicz. IX. Kongr. f. inn. Med. 1890.
Curtius. Philadelph. med. times. 1885. April.
De Castro, José Maria. Die progr. pernic. Anämie. Diss. Greifswald 1879.
Davidson. Edinb. med. Journ. 1880. Aug.
Dmochowski u. Janowski. Ziegler's Beitr. Bd. 17. 1895. S. 221.
Ehrlich. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Leipzig 1892.
Eichhorst. Die progr. pernic. Anämie. Leipzig 1876.
Eisenlohr. 1. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 20. 1877. — 2. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 49.
Erb. Virch. Arch. Bd. 34. 1865. S. 138.
Escherich. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 13/14.
Ewald, C. A. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 45. — 2. Klinik der Verdauungskrankheiten. 1893. II. S. 194.
Fenwick. Lancet. 1877. II. p. 1.
Fränkel. Charité-Annalen. III. 1878.
Frankenhäuser. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1883. Nr. 4.
Grawitz, P. Virch. Arch. Bd. 76. 1879.
Gusserow. Arch. f. Gynäkol. Bd. 2. 1871.
Hampeln. St. Petersb. med. Wochenschr. 1880. Nr. 21.
Hayem. Du sang etc. 1889. S. 808.
Henrot. Assoc. française pour l'avancement des sciences. Nancy 1886. II. S. 755.
Herrick. Journ. of the American. med. associat. 1896. 20. Januar.
Hindenlang. Virch. Arch. Bd. 79. 1880.
Hoffmann. Lehrb. d. Konstitutionskrankheiten. 1893.
Hunter, W. 1. Lancet 1888. Sept. — 2. The practitioner. Vol. XII. 1888. S. 81. — 3. Ibidem. Vol. XIII. 1889.
v. Jaksch. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 24.
Immermann. v. Ziemssen's Handb. d. spec. Path. u. Therap. 1875. Bd. 13.
Kahler. Prag. med. Wochenschr. Nr. 38—45. 1880.
Krukenberg. Dissert. Halle 1879.
Krüger. St. Petersb. med. Wochenschr. 1892. Nr. 20.

Sänger. Darmveränderung bei pern. Anämie. Diss. Greifswald. 1901.

Schaumann. 1. Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Berlin. 1894. — 2. Die pernic. Anämie im Lichte der modernen Gifthypothese. Volkm. Sammlung klin. Vortr. Nr. 287. 1900.

Schaumann u. Tallquist. Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurmes. D. med. Wochenschr. 1898. Nr. 20.

Sinkler u. Eshner. Three cases of essential anæmia in one family. Amer. Journ. of med. scienc. 1896. Sept.

Stadelmann. Diskuss. im Verein f. inn. Med. Verhandl. 1898/99. S. 232.

v. Stejskal u. Erben: Stoffwechselversuche bei pernic. Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900. B. 40. S. 165.

Stieda. Centralbl. f. Gynäkologie. 1897. Nr. 44.

Straufs, H. Unters. über die Resorption u. den Stoffwechsel bei Apepsia gastrica mit bes. Berücksichtigung d. pernic. An. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. 1900.

Straufs u. Rohnstein. Die Blutzusammensetzung bei den verschied. Anämien. Berlin. 1901.

Theodor. Ein Fall von progr. pern. Anämie im Kindesalter. Archiv f. Kinderheilk. Bd. 28. 1900.

v. Vofs. Anatom. u. experim. Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 58. 1897. S. 489.

v. Ziemssen. Zur Methode der subkut. Anwendung des Arsens. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 56. 1896. S. 124.

XIV. Kapitel.

Die Chlorose.

Unter Chlorose, Bleichsucht, versteht man eine Form von Anämie, welche in Bezug auf ihre Entstehung, ihre besondere Symptomatologie und den Krankheitsverlauf schon seit Hippokrates von anderen Anämien scharf unterschieden worden ist und heute noch eine Krankheitsgruppe für sich bildet, die einer gesonderten Besprechung bedarf.

Dieser Gruppe gehören fast ausschliefslich junge Mädchen und junge Frauen an, welche in ihrem Äufsern die Anämie durch eine auffällige Blässe der Haut und der Schleimhäute verraten. Gleichzeitig besteht in vielen Fällen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene gelbliche Färbung, welche unter Umständen bis ins Grünliche spielen kann, und, wie sich dies in der Pathologie öfters findet, ist nach diesem keineswegs besonders wichtigen und auch nicht so sehr häufigen Symptom der Grünfärbung derjenige Name entstanden, welcher seit langem den ganzen Symptomkomplex umgreift und sich in den Ländern aller Zungen eingebürgert hat, nämlich der Name „Chlorose" (von χλορος = grünlich).

Der Begriff „Chlorose" wird von manchen Ärzten sehr weit gefafst und jede Anämie heranwachsender Mädchen demgemäfs als chlorotische Erscheinung bezeichnet. Vor dieser Verallgemeinerung des Krankheitsbegriffes kann nicht genug gewarnt werden, denn erstens ist die Chlorose auch nach den neueren Kenntnissen von der Zusammensetzung des Blutes durchaus eine Krankheit sui generis, und zweitens können junge Mädchen ebenso wie Erwachsene durch die allerverschiedensten Ursachen anämisch werden, und es liegt die grofse Gefahr vor, dafs eine schwere anämisierende Grundkrankheit (Tuberkulose etc.) übersehen wird, wenn man alle möglichen Anämien dieses jugendlichen Alters mit dem Begriffe der Chlorose zusammenwirft.

Es dürfte daher nützlich sein, die Symptome der Chlorose in Kürze vorweg zu besprechen und auf die Eigenarten dieser Anämie gegenüber den gewöhnlichen symptomatischen Anämien hinzuweisen.

Die Symptome.

Die allgemeine Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute an Konjunktiven und Lippen bildet das erste und hervorstechendste Merkmal der Krankheit. Diese Blässe spielt, wie erwähnt, oft ins Gelbliche und in schweren Fällen sogar ins Grünliche, die sichtbaren Hautgefäfse sind von sehr geringer Blutfüllung, die Venen erscheinen als bläulichgraue Linien in der äufserst blutarmen Haut.

Neben dieser mehr blassen oder blafsgelblichen Färbung der Haut bestehen in vielen Fällen dunkelgraue Schatten um die Augen, und ferner ist besonders bemerkenswert, dafs keinerlei Zeichen von Abmagerung an dem Fettgewebe der Haut vorhanden sind, dafs im Gegenteil viele dieser Kranken sich durch ein besonders reichliches Fettpolster auszeichnen.

Schon hieraus geht hervor, dafs diese Form der Blutarmut nicht auf einer allgemeinen Kachexie beruht, dafs sie vielmehr häufig an sehr wohlgenährten Individuen zu beobachten ist, ein Punkt, welcher auch bei der sonstigen Organuntersuchung sich bestätigt.

Aufser dieser Beschaffenheit der Haut fällt ferner bei der Mehrzahl der Chlorotischen eine mehr oder minder ausgeprägte ödematöse Durchtränkung der Haut auf, so dafs z. B. die unteren Augenlider oft leicht geschwollen erscheinen und am Rücken und den Knöcheln Fingereindrücke deutlich stehen bleiben.

Alle diese äufseren Zeichen verleihen den Kranken ein eigenartiges pastöses Äufsere, welches auf den ersten Blick lebhaft an das Aussehen bei frischer Nierenentzündung erinnert, womit allerdings die gelbliche Farbe nicht übereinstimmt.

Der Zirkulationsapparat zeigt zahlreiche auffällige Symptome. Am Herzen finden sich fast ausnahmslos Verbreiterungen der Dämpfungsgrenzen nach rechts und nach links. Die aufgelegte Hand spürt besonders über der Pulmonalarterie ein deutliches systolisches Schwirren, und bei der Auskultation hört man in der auffälligsten Weise systolische Geräusche, welche häufig einen eigentümlichen blasenden Charakter haben.

Diese Herzgeräusche sind seit langem bekannt und Gegenstand vielseitigen Studiums gewesen, trotzdem aber sind die Ansichten über ihre Entstehung bis heute keineswegs einheitlich geklärt. Die Geräusche sind fast stets am lautesten über der Pulmonalarterie, und man

hat sie vorzugsweise dadurch zu erklären gesucht, dafs der Herzmuskel infolge mangelhafter Blutversorgung erschlafft sei, dafs die Papillarmuskeln sich nicht mit der nötigen Kraft kontrahieren und infolge dessen eine relative Schlufsunfähigkeit der atrio-ventriculären Klappen bei der Systole eintritt, die ein Rückströmen des Blutes nach den Vorhöfen, ebenso wie bei einer organischen Mitral-Insufficienz, bewirkt.

So viel ist sicher, dafs diese systolischen Geräusche mit der anämischen Blutbeschaffenheit eng zusammenhängen, dafs sie entstehen, wenn die Krankheit sich ausbildet und dafs sie schwinden bei der Besserung des allgemeinen Krankheitsbildes.

Man hat sie infolgedessen mit Fug und Recht zur Unterscheidung von den Herzgeräuschen der Klappenfehler, die man als „organische" bezeichnet, „anämische" Herzgeräusche genannt, und die genaue Kenntnis dieser Verhältnisse ist um so wichtiger, als es eine der häufigsten Aufgaben des Arztes ist, zu entscheiden, ob Veränderungen und Geräusche am Herzen, zumal bei jugendlichen Personen, auf dem Bestehen eines Herzklappenfehlers beruhen, oder ob sie nur Begleiterscheinungen von Blutarmut sind. Als Beispiel für die Wichtigkeit dieser differential-diagnostischen Unterscheidung führe ich die Aushebung zum Militärdienst an, bei welcher diese Frage häufig eine grofse folgenreiche Wichtigkeit besitzt.

Als Anhaltspunkte für die Praxis in solchen Entscheidungen dienen folgende wichtige Punkte, welche für anämische Herzgeräusche sprechen:

1. Das Bestehen einer deutlichen Anämie;
2. das gleichzeitige Auftreten des systolischen Geräusches an mehreren Ostien;
3. das besonders starke Auftreten am pulmonalen Ostium;
4. das Fehlen des verstärkten zweiten Pulmonaltones, welcher die Fehler der Mitralklappe konstant begleitet.

Es mufs aber ausdrücklich betont werden, dafs, so einfach diese theoretischen Sätze klingen, häufig doch in der Praxis Schwierigkeiten bei diesen Entscheidungen entstehen, für deren Überwindung einmal eine gröfsere Übung in derartigen Untersuchungen und andererseits die fortlaufende Beobachtung der Patienten ausschlaggebend ist, da, wie gesagt, die anämischen Geräusche vorübergehend sind, die organischen Herzgeräusche dagegen bleiben.

Auch die Beschaffenheit des Pulses liefert keine sicheren Anhaltspunkte für diese Frage. Der Puls ist bei Bleichsüchtigen zumeist einfach beschleunigt, von wechselnder Stärke und häufig leicht dikrot, auch hat man in einzelnen Fällen das Auftreten eines Crural-Tones beobachtet. Jedenfalls bietet der Puls der Chlorotischen keine charakteristischen Veränderungen dar.

Die Beschleunigung des Herzschlages und des Pulses wird wohl mit Recht allgemein auf die Verminderung des Blutrotes zurückgeführt, da das Blut, um die Oxydationen im ganzen Organismus in der erforderlichen Weise leisten zu können, schneller zirkulieren mufs als bei dem Vorhandensein einer normalen Menge von Hämoglobin. Es gehört sonach die Beschleunigung der Herzaktion zu den gewöhnlichsten Zeichen der Chlorose, wie auch anderer Formen der Anämie.

Subjektiv empfinden die Kranken diese Herzbeschleunigung häufig in lebhafter Weise, so dafs sich ein lästiges Gefühl von Herzklopfen ausbildet, welches schon in den ältesten Schriften als hervorstechendes Symptom der Chlorose erwähnt wird. Dieses Gefühl steigert sich, sobald die Kranken irgendwelche starken körperlichen Bewegungen machen, häusliche Arbeit verrichten, Treppen steigen u. s. w. Sie werden infolge hiervon leicht atemlos, und das rasche Klopfen des Herzens, welches infolge dieser geringfügigen Anstrengungen auftritt, bleibt dann häufig auch hinterher als subjektives, sehr lästiges Gefühl bestehen.

Auffällig ist hierbei, dafs manche solcher Chlorotischen, welche tagsüber bei der geringsten Anstrengung aufser Atem geraten, fähig sind, des Abends auf einem Balle in intensivster Weise sich dem Tanze hinzugeben und stundenlang diese Strapazen zu ertragen, ohne dafs die Atemnot auch nur annähernd so hohe Grade erreicht wie tagsüber, z. B. nach dem Steigen einer Treppe. Freilich pflegt am Morgen nach einer derartigen Überanstrengung eine besonders starke allgemeine Erschlaffung zu bestehen.

Ebenso wie die Geräusche am Herzen sind bei diesen Kranken seit altersher Venengeräusche bekannt, welche als „Nonnen-Sausen“ oder als „bruit de diable“ bezeichnet werden. Man auskultiert diese Geräusche am besten über der Articulatio sternoclavicularis, wobei darauf geachtet werden mufs, dafs der Hals nicht zu stark seitlich gedreht wird, da sonst auch bei Gesunden dieses Geräusch auftritt. Dasselbe entsteht dadurch, dafs die Vena jugularis hinter der genannten Articulatio durch straffe Bänder fixiert ist, so dafs sie sich an dieser Stelle nicht mit der Leichtigkeit verengern und ausdehnen kann, wie das z. B. weiter oben am Halse geschieht. Wenn nun bei Anämischen der Füllungszustand der Venen ein geringerer ist, das Volumen derselben sich verkleinert, so treten beim Übergang des Blutes aus den engeren Partien in diesen erwähnten weniger nachgiebigen Teil Stromdifferenzen auf, welche zur Entstehung dieses Geräusches führen. Dies ist wenigstens die gewöhnliche Erklärung der auffälligen Venengeräusche, welche allerdings insofern unbefriedigend ist, als bei manchen anämischen Zuständen, bei welchen das Blut viel stärker verschlechtert ist als bei Chlorose, also noch günstigere Bedingungen für die Entstehung dieser Geräusche bestehen, nichts davon wahrzunehmen ist.

Der Respirationsapparat läfst bei Chlorotischen wenig Abweichungen erkennen. Als häufigste Erscheinung dürfte eine Beschleunigung der Zahl der Atemzüge zu gelten haben, welche bei vielen

dieser Kranken auftritt und ebenso wie die Herzbeschleunigung auf die relative Sauerstoffarmut des Blutes zurückzuführen ist. Diese Beschleunigung der Atmung ist indes kein Charakteristikum für chlorotische Anämie, sondern findet sich ebenso bei anderweitig entstandener Hämoglobinverarmung.

Viel zahlreicher sind die Symptome, welche sich am **Verdauungsapparat** abspielen. Hier findet sich zunächst als fast konstantes Zeichen Appetitlosigkeit und Widerwille gegen mancherlei Speisen, z. B. Fleischnahrung, dagegen auf der anderen Seite, und das ist eines der eigentümlichsten Symptome dieser Krankheit, ein absonderlicher Appetit auf schwere oder gar nicht verdauliche Sachen. So haben viele dieser Kranken eine besondere Neigung zu sauren Speisen, Essig, marinierten Sachen, ferner aber auch auf Kalk, Kreide, Schieferstaub und dergleichen, Gelüste, welche aufserordentlich an ähnliche Neigungen der Frauen in der Schwangerschaft erinnern.

Von Seiten des Magens besteht in vielen Fällen eine auffällige Schlaffheit der Muskulatur, welche nicht selten zu Erweiterungen und Lageveränderungen führt. Doch kann ich mich nicht der Ansicht von Meinert anschliefsen, welcher die Gastroptose, das heifst das pathologische Herabsinken des Magenfundus, als ein konstantes Zeichen der Chlorose betrachtet und es gar für die Entstehung des ganzen Krankheitsbildes verantwortlich macht.

Thatsächlich findet sich bei jungen Mädchen infolge des Schnürens und Korsetttragens sehr häufig eine Verdrängung des Magens aus seinen normalen Grenzen, und da infolge der Anämie eine allgemeine Muskelschwäche bei diesen Mädchen besteht, so liegen die Bedingungen für die Ausbildung einer Gastroptose und Dilatation als Folge des Stagnierens der Speisen und der Einschnürung von aufsen sehr günstig, indes fand Rostoski neuerdings bei speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen an der v. Leube'schen Klinik nur bei 26 Prozent der Chlorotischen eine sicher nachweisbare Gastroptose.

Die sekretorische Thätigkeit des Magens ist in vielen Fällen ganz normal; in einer Reihe anderer Fälle besteht übermäfsige Salzsäureproduktion, in anderen zu geringe. Doch sind dies Verhältnisse, welche man niemals ohne weiteres, etwa aus den subjektiven Beschwerden oder der Neigung zum Verschlucken von Kreide schliefsen kann, sondern immer durch direkte Untersuchung des Mageninhaltes feststellen mufs.

Die Darmthätigkeit ist in der Mehrzahl der Fälle gestört und Verstopfung eines der gewöhnlichsten Begleitsymptome der Chlorose, so dafs sich auch hier, wie wir weiterhin sehen werden, Theorien ent-

wickelt haben, welche die Entstehung der ganzen Krankheit aus dieser Erscheinung abgeleitet haben.

Die Milz ist in einer Anzahl von Fällen vergröſsert und kann sogar deutlich palpabel werden. Nach der Statistik von v. Noorden ist diese Milzvergröſserung indes so inkonstant, daſs man sie schwerlich zu den wichtigeren Symptomen der Krankheit zählen kann, geschweige denn, wie Clément annimmt, als einen Beweis für die infektiöse Natur der Chlorose ansehen darf.

Über den Stoffwechsel der Chlorotischen liegen exakte Untersuchungen besonders durch v. Noorden und seine Schüler vor, aus welchen hervorgeht, daſs bei diesen Kranken kein besonders gesteigerter Eiweiſszerfall stattfindet und auch die Ausscheidung des Harnstoffs keine nennenswerten Veränderungen zeigt.

Die Körperwärme ist weder gesteigert noch herabgesetzt. Das Auftreten fieberhafter Bewegungen dürfte wohl meist auf irgendwelche Komplikationen zurückzuführen sein. Leichte vorübergehende Temperatursteigerungen ohne nachweisbare organische Veränderungen kommen bei einzelnen Fällen vor, und es ist bei der nahen Verwandtschaft der Chlorose mit der Hysterie — eine Thatsache, die uns weiterhin noch mehrfach beschäftigen wird — darauf hinzuweisen, daſs auch bei ausgesprochener Hysterie hin und wieder Fieberbewegungen vorkommen, die einstweilen sich noch nicht befriedigend erklären lassen.

Die Geschlechtsfunktionen sind bei den Chlorotischen in verschiedenartiger Weise gestört, und auch hier wieder begegnen wir der Erscheinung, daſs aus diesen Störungen die Krankheit selbst in ihrer Entstehung abgeleitet worden ist.

Die Störungen betreffen die Menstruation, welche bei chlorotischen Mädchen meist verspätet eintritt, oder wo sie schon im Gange war, mit dem Einsetzen der Chlorose schwindet oder wenigstens sehr viel spärlicher auftritt. Im Gegensatze hierzu leiden andere Chlorotische an auffällig starker Menstruation, welche manchmal in kürzeren Pausen als normal auftritt, und gleichzeitig bestehen zumeist sehr heftige Beschwerden beim Eintritt der Menstruation, Kopfschmerzen, allgemeines Übelsein, Unterleibsschmerzen etc.

Gegenüber der Ansicht aber, daſs diese Menstruations-Anomalien der eigentliche Grund des Auftretens der Chlorose seien, muſs hervorgehoben werden, daſs sehr viele Chlorotische bis zum Ausbruch ihrer Krankheit vollkommen normal menstruiert sind, so daſs diejenigen Anomalien, welche sich alsdann während des Bestehens der Chlorose ausbilden, unzweifelhaft als sekundäre aufgefaſst werden müssen.

Auch das Auftreten von Fluor albus ist ein sehr häufiges Ereignis bei Chlorotischen.

Ganz besonders zahlreich sind bei Chlorotischen **die Symptome von seiten des Nervensystems,** und zwar mufs man hierbei zwei Gruppen unterscheiden, von welchen die eine unschwer als reine Folgeerscheinung der anämischen Blutbeschaffenheit aufzufassen ist, die andere dagegen einen ganz selbständigen Charakter besitzt und eine besondere Bedeutung beansprucht. Zu der ersten Gruppe der durch die Anämie bedingten Symptome gehört besonders das Auftreten von Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Ohnmachten, die sich unschwer durch die mangelhafte Versorgung des Gehirns mit Blut erklären lassen, zumal sich alle diese Symptome bessern, sobald die Kranken in horizontaler Lage verharren und dadurch die Blutzufuhr zum Gehirn erleichtern, während sie in der deutlichsten Weise auftreten, sobald die Kranken sich aufrichten oder zu gehen versuchen. Diese Erscheinungen von Gehirnanämie infolge der erschwerten Zufuhr sauerstoffarmen Blutes treten auch bei anderen Formen von Anämie in derselben Weise in die Erscheinung.

Zur zweiten Gruppe der selbständigen Nervensymptome gehören vor allen Dingen psychische Anomalien, die sich in Veränderung der Stimmung, in Unlust zu geistiger oder körperlicher Arbeit äufsern, sofern die letzteren nichts Anregendes für die Kranken haben, während auf der anderen Seite ganz erhebliche Anstrengungen, wie z. B. die erwähnten Tanzbewegungen, stundenlang ohne besondere Belästigung ertragen werden können.

Von seiten der sensiblen Sphäre finden sich häufig Anästhesien an verschiedenen Stellen der Haut, auch der Schleimhäute, z. B. des Rachens; in anderen Fällen wieder bestehen Hyperästhesien und ganz besonders treten neuralgische Beschwerden in verschiedenen Nervengebieten auf, von denen als besonders häufig Intercostalschmerzen zu erwähnen sind, die, wenn sie auf der linken Seite bestehen, häufig fälschlicher Weise auf die Milz bezogen werden und als sogenanntes „Milzstechen“ von den Kranken geklagt werden.

Motorische Störungen sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. So lassen sich Paresen verschiedener Kehlkopfmuskeln, aber auch der Extremitätenmuskeln nicht selten nachweisen.

Das Verhalten der Reflexe ist verschieden. Vielfach erfolgen dieselben in normaler Stärke, manchmal sind sie herabgesetzt, in anderen Fällen wieder gesteigert.

Sehr wichtig sind ferner Störungen von seiten des Sympathicus, welche sich in abnormer Innervation der Gefäfse äufsern. So

beobachtet man bei diesen Kranken sehr häufig ein abnorm leichtes Erröten und schnell darauf folgendes Erblassen der Haut. Auch das Auftreten von Erythemflecken am Rumpfe gehört hierher.

An den Sinnesorganen finden sich besonders häufig Störungen des Sehvermögens, die sich in den meisten Fällen als leichte Ermüdbarkeit beim Lesen, Nähen etc. äufsern und in der Mehrzahl der Fälle auf Schwäche der Augenmuskeln und des Akkommodationsapparates zurückzuführen sind.

Aufserdem findet man aber auch in vielen Fällen seröse Durchtränkungen der Retina, welche dann auffällig blafs und zumal an den Papillargrenzen unscharf abgesetzt und gelockert aussieht.

Hin und wieder treten Anfälle von vorübergehender Blindheit oder partielle Ausfallserscheinungen im Sehvermögen auf, welche die Kranken lebhaft beunruhigen, durchweg aber eine günstige Prognose geben und völlig wieder verschwinden.

Anomalien im Geschmack wurden schon erwähnt, ebenso finden sich auch Anomalien des Riechvermögens in ganz ähnlicher Weise wie bei Hysterischen.

Die Beschaffenheit des Blutes.

Das Blut als Ganzes. Die Konzentration des Gesamtblutes ist bei Chlorose stets herabgesetzt, der Wassergehalt vermehrt. Dem entsprechend ist das spez. Gewicht des Blutes verringert und kann nach Untersuchungen von Hammerschlag, Scholkoff, Lloyd Jones, Schmaltz, zwischen 1030 und 1050 schwanken. Seit Jahren habe ich bei Chlorotischen das Verhalten des spezif. Gewichtes während des ganzen Krankheitsverlaufes verfolgt und kann aus diesen, weit über hundert Fälle umfassenden Untersuchungsergebnissen mitteilen, dafs auf der Höhe der Erkrankung das Gewicht zwischen 1035 und 1045 schwankt und dafs noch stärkere Verringerungen (unter 1035) auf Komplikationen hindeuten.

Die Trockenrückstände sind in entsprechendem Mafse verringert, und zwar fanden Stintzing und Gumprecht Werte von 14,7—19 $^0/_0$, v. Noorden 11—16 $^0/_0$, ich selbst 13—16 $^0/_0$. Auch bei diesen Ermittelungen lassen auffällig niedrige Zahlenwerte an Komplikationen denken.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren nicht beträchtlich vermindert, und man wird bei auffällig niedrigen Zahlenwerten deshalb an komplizierende anämisierende Einflüsse denken müssen, von denen Hämorrhagien aus einem gleichzeitig bestehenden Ulcus ventriculi oder infolge von Menorrhagie am häufigsten sein dürften. Dabei ist aller-

dings zu berücksichtigen, dafs allem Anschein nach auch echte Chlorosen gelegentlich unter stärkerer Herabsetzung der Zahl an roten Blutkörperchen verlaufen können. Auffällig hohe Zahlen fand Graeber, dem wir eine besonders sorgfältige Bearbeitung dieses Gebietes verdanken, und zwar ermittelte derselbe als Durchschnittszahl unter 28 Untersuchungen chlorotischen Blutes 4,482000 in maximo 5,700000, in minimo 3,805000 roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Stärkere Schwankungen mit Minimalwerten von 2,500000 hat Hayem, ferner Sörensen mit 2,880000—5,340000, Toenissen z. B. mit 2,370000 roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter beobachtet.

Bei eigenen Beobachtungen fand ich im Mittel 3,4—4,3 Millionen.

Aus Reinert's umfassender Zusammenstellung der einschlägigen Litteratur geht eine mäfsige Verminderung der roten Blutkörperchen für die Mehrzahl der Chlorosen hervor.

Stockmann ermittelte neuerdings in 61 Fällen folgende Zahlen:

Zahl der Patienten	rote Blutk.	Hb-Gehalt	durchschnittl. Hb-Gehalt
	Millionen	%	%
6	4,5—5	46—66	52;6
9	4 —4,5	30—60	44,8
11	3,5—4	35—54	42,7
15	3 —3,5	22—44	33,2
10	2,5—3	30—48	35,7
8	2 —2,5	20—46	31,6
2	1,5—2	25—28	26,5
61			

Gröfse und Form der roten Blutkörperchen. Die Gröfsenverhältnisse der roten Blutkörperchen lassen schon bei blofser Betrachtung der Zellen unter dem Mikroskope mannigfache Abweichungen von der Norm erkennen, und genaue Messungen besonders von Laache und Graeber haben ergeben, dafs starke Unterschiede im Durchmesser der Zellen zu konstatieren sind, welche z. B. nach Graeber zwischen 11,5 μ und 5,2 μ schwanken, im Durchschnitt aber etwa normale Dimensionen von 7,5 μ zeigen.

Auch Schaumann und v. Willebrand haben neuerdings bei genauen Messungen auffällige Gröfsendifferenzen zwischen 4,2 und 9,8 μ gefunden, doch kann ich nicht die Ansicht dieser Autoren bestätigen, dafs auf der Höhe der Erkrankung die kleinen Formen prävalieren und mit der Besserung des Allgemeinbefindens die gröfseren Formen mehr hervortreten.

Nach meinen eigenen Erfahrungen sind gerade bei den schweren Chlorosen auf der Höhe der Erkrankung die grofsen und dabei sehr blassen Blutscheiben mit nur eben angedeuteter Delle auffällig

1. **Die Zeit,** welche zur Wiederherstellung einer normalen Blutzusammensetzung nötig ist, ist sehr verschieden je nach der Schwere der Krankheit, nach der Konstitution, der Nahrungsaufnahme, der Medikation, ferner nach auftretenden Komplikationen und verschiedenen anderen Faktoren, die bei der Behandlung dieser oft sehr diffizilen Kranken eine Rolle spielen.

Hierbei möchte ich darauf hinweisen, dafs es ganz unmöglich zu entscheiden ist, ob ein chlorotisches Blut durch Anwendung eines bestimmten Eisenpräparates besonders günstig beeinflufst wird, denn erstens heilt die Chlorose häufig auch ohne Eisen in derselben Frist, wie mit demselben, und das Eisen bildet immer nur einen Heilfaktor unter einer grofsen Summe von anderen Einflüssen, wie Nahrung, Ruhe, psychischem Einflufs etc., so dafs man selbst aus gröfseren Beobachtungsreihen nur mit grofser Vorsicht Schlüsse auf die Wirkung eines einzelnen Mittels ziehen darf. Ich mufs diese Thatsache in Rücksicht auf die Überproduktion mit neuen Eisenmitteln von angeblich besonderer Heilwirkung ausdrücklich hervorheben.

2. **Die Veränderungen des Blutes selbst** sind in den einzelnen Fällen recht verschieden. Hayem konstatierte zuerst, dafs im Beginne der Regeneration die Zahl der Zellen zunahm und dafs erst später eine Verbesserung des Hb-Gehaltes der Zellen folge.

Dieser Ansicht schliefsen sich Baxter und Willcocks, Gowers sowie auch Stockmann an, während im Gegensatze hierzu Laache, Stintzing und Gumprecht sowie Graeber annehmen, dafs bei der Regeneration des chlorotischen Blutes in erster Linie der Hb-Gehalt steigt. Auf Grund neuerer Untersuchungen schliefsen sich Schaumann und v. Willebrand der ersten Ansicht an, da sie bei acht sorgfältig beobachteten Fällen zunächst eine ganz auffällige Vermehrung der Zellen bis über das Normale hinaus, d. h. bis zu 7,5 Mill. in einem Falle, beobachteten, während der Hb-Gehalt erheblich langsamer zunahm.

In Übereinstimmung hiermit konstatierten diese Autoren, dafs im mikroskopischen Präparate die Zellen allmählich eine intensivere Hb-Färbung zeigen, dafs die kleinen Formen allmählich abnehmen und der mittlere Durchmesser der Erythrocyten zunimmt.

Zu allen diesen Angaben ist folgendes zu bemerken: soweit es sich um die vieldiskutierte Frage handelt, ob bei der Regeneration zuerst die Zahl der Zellen oder der Hb-Gehalt derselben zunimmt, müssen die Fälle getrennt werden, je nachdem es sich um das gewöhnliche Verhältnis handelt, dafs die Zahl der Zellen auch auf der Höhe der Krankheit nur leicht subnormal ist, oder dafs eine stärkere Verminderung, meist verbunden mit stärkeren morphologischen Ab-

weichungen vorliegt, Fälle, die meist auf eine Komplikation durch Unterernährung etc. hindeuten.

Bei diesen letzten Fällen tritt thatsächlich häufig eine schnelle Zunahme der Zellen ein, die mit Wahrscheinlichkeit auf eine beschleunigte numerische Regeneration hindeutet.

Diese Fälle interessieren aber weniger, weil sie kaum als „reine“ Chlorosen aufzufassen sind, da es gerade ein Charakteristikum dieser Krankheit ist, dafs die Zellen nicht nennenswert vermindert sind.

Bei der unkomplizierten Chlorose sind alle Untersuchungen zur Lösung dieser Frage, die nur mit Zählapparat und Hämoglobinometer ausgeführt sind, unzureichend, vielmehr mufs in erster Linie die Gesamtkonzentration des Blutes und die Menge des Serum bestimmt werden, bevor man aus den erstgenannten Untersuchungsergebnissen Schlüsse ziehen kann.

Die erste Veränderung, welche man bei schwerer ausgeprägter Chlorose schon 8—10—12 Tage nach eingehaltener Bettruhe und sonstiger Therapie im Blute konstatiert, ist eine erhebliche Zunahme des spezifischen Gewichtes, das z. B. von 1035 auf 1042 steigt, während an den Zellen selbst eine Vermehrung der Zahl, aber sonst noch keine nennenswerten morphologischen Veränderungen nachweisbar sind; gleichzeitig hat das Plasma-Volumen ab-, das rote Blutkörperchen-Volumen zugenommen.

Sind wir berechtigt, aus diesen Erscheinungen eine plötzlich einsetzende Neubildung von Zellen anzunehmen? Meines Erachtens sicher nicht, denn erstens war die Zahl der Zellen schon vorher fast normal, zweitens fällt gerade durch die eingetretene Körperruhe ein nicht unerheblicher Teil des Sauerstoffbedarfes fort, drittens gehören Erythroblasten durchaus nicht zu den gewöhnlichen Erscheinungen in dieser Periode, vielmehr sind die Zellen nach wie vor unregelmäfsig grofs und sehr blafs.

Betrachtet man die Patienten im ganzen, so sieht man, dafs in dieser Zeit die Ödeme geschwunden sind, die Diurese gesteigert ist und das Körpergewicht abgenommen hat (s. weiter unten), kurz, als erster Effekt der Therapie ist ein Schwinden der überschüssig angehäuften Flüssigkeitsmassen in den Geweben und auch im Blute zu verzeichnen. Die Polyplasmie ist zurückgegangen, die roten Zellen sind dadurch in der Raumeinheit vermehrt und es entsteht hierdurch ein so verändertes Mischungsverhältnis zwischen Zellen und Plasma, dafs man aus blofsen Zählungen nicht im mindesten entscheiden kann, ob eine wirkliche Vermehrung von Erythrocyten oder ob lediglich eine Konzentrationszunahme und Einengung des Blutes stattgefunden hat.

Erst nach Ablauf dieser Periode können wir aus dem Schwinden der abnorm grofsen und besonders der abnorm kleinen Formen mit Sicherheit auf eine gesteigerte Neubildung von Erythrocyten schliefsen, gleichzeitig pflegt in dieser Periode aber auch der Hb-Gehalt der einzelnen Zellen deutlich zuzunehmen, so dafs ich in der Mehrzahl der Fälle den Eindruck gehabt habe, dafs Zellbildung und Hb-Bildung ziemlich pari passu zunehmen, doch kommen nach meiner Erfahrung so viele Variationen vor, dafs ich kein allgemeines Gesetz hiermit aufstellen will. Ich möchte aber auch die Ergebnisse anderer Autoren einstweilen nicht als entscheidend oder allgemein gültig für die Frage nach dem Modus der Regeneration des Blutes ansehen, da eben die wechselnden Verhältnisse des Plasmagehaltes im Blute Schwierigkeiten in der Deutung bereiten, die bisher nicht genügend berücksichtigt sind.

Überschauen wir zum Schlusse noch einmal das ganze Symptomenbild der Chlorose und vergleichen wir dasselbe mit dem einer einfachen Anämie, z. B. — um das einfachste Beispiel zu wählen — einer Blutungsanämie, die sich nach wiederholten Blutungen, etwa aus dem Magen oder dem Uterus, entwickelt.

Wir finden da bei den einfach Anämischen allgemeine Blässe, Verbreiterung der Herzdämpfung, systolische Geräusche, auch Venensausen in ähnlicher Weise wie bei Chlorotischen; ebenso treten die Erscheinungen der Gehirnanämie, Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel und Ohnmachten auf. Dagegen fehlt bei den einfach Anämischen, wenn keine Komplikationen vorliegen, das ganze Heer der sonstigen nervösen Störungen, besonders Anomalien im psychischen Verhalten, die Anomalie des Appetites; trotz der Zunahme des Pulsschlages infolge der Anämie fehlt das lästige Herzklopfen, und es fehlen auch die Erscheinungen von seiten der sensiblen Sphäre und des vasomotorischen Systems; ganz besonders fehlen die ödematösen Durchtränkungen der Haut, welche den Chlorotischen das eigenartige gedunsene Aussehen verleihen.

Auch im Blute sind die Veränderungen wesentlich verschieden, da bei der einfachen Anämie infolge von Blutungen stets eine nennenswerte Herabsetzung der Zahl der Zellen vorhanden ist, während der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen wenig oder gar nicht gelitten hat. Auf der anderen Seite zeigt das Serum bei diesen Anämien stets eine mehr oder weniger beträchtliche Einbufse an Eiweifsgehalt, so dafs gerade in Bezug auf diese beiden Hauptfaktoren, Blutzellen und Blutflüssigkeit, ganz andere Verhältnisse herrschen, als bei der Chlorose.

Das Blut der Chlorotischen ist demgegenüber charakterisiert durch erstens das Vorhandensein einer fast normalen Zahl der Erythrocyten und durch das Fehlen ausgesprochener degenerativer Zeichen an diesen Zellen, zweitens durch einen abnorm niedrigen Hb-Gehalt der einzelnen Zellen und drittens den Überschufs eines Plasma von nahezu normalem Eiweifsgehalte.

Irgend welche Zeichen eines aktiven pathologischen Prozesses in den blutbildenden Stätten lassen sich weder an den roten, noch an den farblosen Zellen des Blutes nachweisen.

Pathologische Anatomie.

Eine anatomische Grundlage dieser Krankheit ist noch keineswegs sicher festgestellt. An und für sich besteht die grofse Schwierigkeit, über organische Veränderungen bei der Chlorose etwas Sicheres auszusagen, darin, dafs Todesfälle bei einfacher unkomplizierter Chlorose äufserst selten sind, und wir sind infolgedessen auf diejenigen spärlichen Beobachtungen angewiesen, welche bei solchen Chlorotischen erhoben wurden, die an intercurrenten Erkrankungen starben, wobei dann die Schwierigkeit entsteht, zu unterscheiden, was von den Organveränderungen auf das Konto der Chlorose und was andererseits auf das Konto der zum Tode führenden Krankheit zu setzen ist.

Zunächst ist zu bemerken, dafs Veränderungen am blutbildenden Apparate der Chlorotischen, z. B. am Marke der langen Röhrenknochen, die mit irgendwelcher Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit die Entstehung des chlorotischen Blutbildes zu erklären vermöchten, bisher nicht bekannt geworden sind. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt, die Tibien zweier chlorotischen Mädchen genau zu untersuchen, und habe weder makroskopisch in der Verteilung von rotem und Fettmark, noch mikroskopisch krankhafte Veränderungen gefunden.

Am bekanntesten sind die Veränderungen am Zirkulationsapparate geworden, welche Virchow als anatomische Grundlage der Chlorose hinstellte, und welche längere Zeit auch von den Klinikern in diesem Sinne gedeutet wurden. Es handelt sich nach Virchow bei diesen Veränderungen um eine abnorme Kleinheit des Herzens und der grofsen arteriellen Gefäfse, um eine Hypoplasie oder Zwergwachstum, bei welcher die Veränderung am Gefäfssystem sich in abnormer Enge, Dünnwandigkeit und Elastizität der Arterien, ferner auch durch unregelmäfsige Gefäfsabgänge äufsert.

Diese Hypoplasie des Herzens und Gefäfssystems spricht nach Virchow dafür, dafs bei der Chlorose eine kongenitale oder doch in früher Jugend erworbene Disposition anzunehmen ist, welche jedoch in

der Regel erst in der Pubertätszeit wirkliche Störungen von pathologischem Werte hervorbringt, und dafs die Chlorose an sich unheilbar, jedoch durch zweckmäfsige Behandlung, insbesondere diätetische Pflege, latent zu machen sei.

Diese Hypoplasien des Herzens und Gefäfssystems sind in der Folgezeit Gegenstand reger Aufmerksamkeit geworden, und man hat kurzweg die enge, dünnwandige und abnorm elastische Aorta als „Aorta chlorotica" bezeichnet, ohne sich jedoch irgendwie über die Frage klar zu werden, wie eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin sich durch Engigkeit des Gefäfssystems erklären lassen könne, und zweitens, weshalb der chlorotische Symptomenkomplex in vielen Fällen so leicht und dauernd zu beseitigen sei, endlich auch über die besonders wichtige Frage, weshalb Männer, die nach Virchows eigenem Ausspruche ebenfalls recht häufig die Hypoplasie des Herzens und der Arterien zeigen, so selten an Chlorose erkranken. Es ist merkwürdig, dafs Virchow gerade diesen letzteren Punkt, d. h. das seltene Auftreten der Chlorose beim Manne, trotz häufiger anatomisch nachweisbarer Veränderungen am Gefässsystem bei seiner Hypothese vollständig aufser acht läfst!

Thatsächlich spielt gewifs bei manchen Chlorotischen die Hypoplasie des Herzens und der Gefäfse eine wichtige Rolle, aber nur insofern, als sie eine irreparable und daher sehr ungünstige Komplikation der Chlorose bildet; denn es handelt sich hier um eine mangelhafte Ausbildung des Gefäfssystems, die in früher Jugend erworben wird, die aber ohne weiteres unmöglich zur chlorotischen Blutveränderung, d. h. Verarmung an Hämoglobin führen kann, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach einen anderen pathologischen Zustand des Blutes mit sich bringt, den wir als Oligaemia vera, d. h. Verringerung der Gesamtmasse des Blutes, bezeichnen müssen, wie dies im XII. Kapitel ausführlich geschildert wurde.

An und für sich kann die Hypoplasie des Gefäfssystems unmöglich zur Chlorose führen, sie kann höchstens für ein disponierendes Moment angesehen werden, und aufserdem spielt sie sicher eine wichtige Rolle bei denjenigen Chlorotischen, deren Krankheitsverlauf durch eine abnorme Neigung zu Rückfällen und durch eine sehr geringe Besserungsfähigkeit charakterisiert ist, so dafs man sie auch als „habituelle" und „persistierende" Chlorosen bezeichnet hat.

So viel ist heute mit Sicherheit auszusagen, dafs die schweren anatomischen Veränderungen des Gefäfssystems kein Charakteristicum oder gar die spezifische anatomische Grundlage der Chlorose bilden. Indessen werden wir sie bei unseren weiteren

Betrachtungen wiederholt zu berücksichtigen haben, da sie als disponierendes Moment unsere besondere Aufmerksamkeit in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht erheischen.

Ähnliche hypoplastische Veränderungen hat man auch am Genitalsystem der Chlorotischen gefunden und auch diese Veränderungen in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Chlorose gebracht. Indessen ist hier dasselbe zu sagen wie bei der Hypoplasie des Gefäfssystems, dafs auch diese Anomalien lediglich als disponierende Momente aufzufassen sind, zur Erklärung des ganzen Symptomenbildes aber und der Blutveränderung im speziellen nicht zu verwerten sind.

Alle anderen Veränderungen, wie Degeneration des Herzmuskels, parenchymatöse Entzündung der Nieren und andere anatomische Veränderungen sind durchweg als sekundär zu betrachten, und es ergiebt sich aus alledem, dafs irgend eine sichere anatomische Grundlage für die Erklärung dieser Krankheit bisher vollständig fehlt.

Es ergiebt sich somit für die Chlorose ebenso wie für die meisten Fälle von perniciöser Anämie die Folgerung, die Diagnose auf der klinischen Untersuchung zu basieren, da es sich auch bei der Chlorose vorzugsweise um funktionelle Störungen der Organe handelt, während die nachweisbaren anatomischen Veränderungen teils sekundärer Natur, teils als Komplikationen anzusehen sind.

Vorkommen nach Geschlecht, Lebensalter und Örtlichkeit.

Die Chlorose tritt vorzugsweise beim weiblichen Geschlecht auf, wie man seit jeher zu beobachten Gelegenheit gehabt hat; jedoch giebt es unzweifelhaft auch Fälle von echter Chlorose bei jungen Männern, bei welchen alle Symptome dieser Krankheit sowohl im Blute, wie an den übrigen Organen in deutlichster Weise ausgeprägt sind. Wie schon Wunderlich bemerkte, sind es vorzugsweise junge Männer, welche einen schwächlichen Körperbau haben und einem ruhigen Beruf angehören, z. B. Schneidergesellen, Schreiber etc., welche diesen Symptomenkomplex zeigen. Ob bei diesen jungen Männern die oben erwähnten anatomischen Veränderungen am Herzen und Gefäfssystem vorhanden sind und die Entstehung der Erkrankung begünstigen, ist einstweilen nicht sicher zu sagen.

Das Lebensalter, in welchem die Chlorose zuerst auftritt, ist in der weitaus gröfsten Mehrzahl das der Entwicklungsjahre, also vom 12. bis 14. Jahre ab bis zum 20. Doch giebt es auch Fälle von frühzeitiger, bei jugendlicheren Kindern auftretender Chlorose, andererseits ist ihr erstmaliges Auftreten in den Zwanzigerjahren ziemlich

häufig, jenseits des 30. Lebensjahres dagegen ungemein selten. In einer Statistik von 242 Fällen fand v. Noorden nur 2 Chlorotische unter 12 Jahren und nur 2, die über 24 Jahre alt waren. Rückfälle der chlorotischen Erscheinungen kommen ebenfalls nach dem 30. Lebensjahre sehr selten zur Beobachtung.

In Bezug auf die Konstitution läfst sich so viel sagen, dafs sicher die zart gebauten, mit wenig Muskulatur, aber verhältnismäfsig reichlichem Fettpolster ausgestatteten jungen Mädchen in relativ gröfserer Zahl an Chlorose erkranken, aber andererseits bietet auch die robuste Konstitution eines auf dem Lande aufgewachsenen Mädchens, z. B. des dienenden Standes, keine Gewähr gegen das Auftreten dieser Krankheit; nur sei gleich hier bemerkt, dafs die Chlorose bei diesen letzteren Mädchen in der Regel einen viel leichteren Charakter trägt und schneller und sicherer zu beseitigen ist, als bei den zarter konstituierten.

Ob in gewissen Gegenden die Chlorose häufiger auftritt als in anderen, dürfte schwer zu ermitteln sein, da sich wohl kaum sichere Statistiken über diese Krankheit gewinnen lassen, zumal viele Ärzte unter Chlorose jede Anämie eines jungen Mädchens begreifen. Nur so viel dürfte sicher sein, dafs in den grofsen Städten diese Krankheit häufiger zu beobachten ist, als auf dem Lande.

Disponierende Schädlichkeiten.

Der Ausbruch der Chlorose wird durch eine überaus grofse Zahl von Schädlichkeiten begünstigt, welche man als disponierende Momente anzusehen hat, und deren Kenntnis für die Auffassung des ganzen Krankheitsbildes einerseits, sowie die Behandlung andererseits von grofser Bedeutung ist.

Diese disponierenden Schädlichkeiten liegen erstens auf dem Gebiete der allgemeinen Hygiene, und zweitens sind sie in gewissen Organerkrankungen begründet.

Zur ersten Gruppe, d. h. zu den hygienischen Schädlichkeiten, gehört eine fehlerhafte Erziehung nach der körperlichen und geistigen Richtung, ein Punkt, der besonders in den höheren Ständen von grofser und, man darf wohl sagen, sozialer Bedeutung ist.

Es handelt sich hier um den so häufig zu beobachtenden Fehler, dafs die körperliche Ausbildung der heranwachsenden Mädchen gegenüber der der Knaben stark vernachlässigt wird, die Mädchen, statt im Freien herumzuspringen, aus Rücksicht auf die Toilette an der Hand der Bonne spazieren geführt werden, dabei überhaupt nicht genügend frische Luft geniefsen und besonders die raschen und kräftigen Bewegungen der Muskulatur im Freien nicht in genügender Weise auszuführen Gelegenheit haben.

Berücksichtigt man den erwähnten Ausspruch von Virchow, dafs die Hypoplasie des Herzens und Gefäfssystems zum Teil schon intrauterin angelegt, besonders aber im extra-uterinen Leben ausgebildet wird, so drängt sich ganz von selbst der Gedanke auf, dafs dieses Zurückbleiben des Herzens und der Gefäfse in der Entwicklung wohl in vielen Fällen dadurch verschuldet wird, dafs der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäfssystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmafsen und des Rumpfes sehen müssen, bei diesen Kindern nicht in der genügenden Weise vorhanden ist, und dafs vielleicht diese mangelhafte Ausbildung des Zirkulationssystems als eine Art Inaktivitäts-Hypoplasie aufzufassen ist.

Wie schon oben gesagt, läfst sich der Symptomenkomplex der Chlorose selbst zwar nicht aus diesen anatomischen Veränderungen erklären, indessen bilden die letzteren doch sicherlich ein prädisponierendes Moment und aufserdem verläuft, wie wir weiterhin sehen werden, die Chlorose bei derartig anormal organisierten Mädchen unzweifelhaft in schwererer Weise, als bei solchen mit gesundem Zirkulationsapparat.

Noch fehlerhafter ist die Unsitte, die heranwachsenden Mädchen in zusammenschnürende Korsetts einzuzwängen, welche den unteren Brustteil zusammenpressen, Atmung und Blutzirkulation behindern und unzweifelhaft häufig neben den allbekannten Veränderungen an der Leber, zu Lageveränderung und Erschwerungen der Motilität des Magens führen.

Andere Schädlichkeiten liegen auf dem Gebiete der Ernährung und bestehen darin, dafs die heranwachsenden Mädchen anstatt mit Milch und sonstiger leicht verdaulicher gesundheitsmäfsiger Kost, mit leckeren Speisen gefüttert werden, wodurch die Verdauung gestört und der Appetit auf gesunde Nahrung verdorben wird.

In den niederen Ständen sind es häufig Schädlichkeiten der Wohnungshygiene, das Heranwachsen in dumpfigen, wenig von der Sonne beschienenen und schlecht ventilierten Räumen, ferner ungenügende und schwer verdauliche Ernährung, welche die Mädchen zur Chlorose disponieren.

Aufserdem kommt bei Hoch und Niedrig die Frage des vorzeitigen Genusses von Alkohol in Betracht, der häufig aus falsch verstandenen diätetischen Prinzipien den Kindern gestattet wird, in Wirklichkeit aber in so jugendlichem Alter zur Schwächung der Gesundheit führt.

Zu diesen Schädlichkeiten in der Erziehung gesellen sich dann psychische Momente, wie das frühzeitige Erwecken der Sinnlichkeit durch aufregende Lektüre überspannter Romane und dergleichen,

woraus sich vorzeitige Liebesgedanken entwickeln, die in vielen Fällen nicht nur das Geistesleben, sondern auch das ganze körperliche Befinden der Mädchen ungünstig beeinflussen.

Eine eigenartige Disposition zum Ausbruch der Chlorose läfst sich in grofsstädtischen Verhältnissen geradezu alltäglich beobachten und ist meines Erachtens von besonderem Interesse. Es handelt sich um junge Mädchen des dienenden Standes, welche, wie das heutzutage in so grofsem Umfange geschieht, vom Lande oder kleineren Städten des besseren Verdienstes halber nach der Grofsstadt ziehen und hier manchmal schon nach ganz kurzem Aufenthalte an deutlich ausgesprochener Chlorose erkranken. Diese Kategorie junger Mädchen macht eine grofse Zahl unserer weiblichen Hospitalkranken aus, und es ist von Interesse, der Anamnese dieser Mädchen nachzugehen. Ganz gewöhnlich erfährt man dabei, dafs diese Mädchen, welche durchschnittlich im Alter zwischen 18—22 Jahren stehen, in ihrer Heimat stets durchaus gesund, kräftig und dienstfähig gewesen sind, was übrigens auch ein Einblick in ihre Dienstbücher deutlich erkennen läfst. Nach ihrer Ankunft in der Grofsstadt vergeht manchmal nur eine auffällig kurze Zeit, bis sie erkranken und bald den voll ausgebildeten Symptomenkomplex der Chlorose zeigen.

Ich habe mich mit dieser Frage speziell beschäftigt und bei Nachforschungen über den Aufenthalt dieser Mädchen hier in der Grofsstadt gefunden, dafs manchmal schon 2—4 Wochen genügen, um aus dem gesund und robust aussehenden Landmädchen eine Kranke mit ausgesprochenen chlorotischen Symptomen zu machen. Ganz besonders möchte ich darauf hinweisen, dafs bei solchen Mädchen weder von seiten des Magens noch des Darmes, ausgenommen vielleicht von vorübergehender Verstopfung, noch ganz besonders von seiten des Geschlechtsapparates irgendwelche Anomalien bestanden, ein Punkt, der für die Auffassung der ganzen Krankheit von grofser Wichtigkeit ist.

Als Momente, welche bei diesen Mädchen die Entstehung der Krankheit begünstigen, möchte ich anführen die veränderte Kost und Lebensweise, worunter besonders das späte zu Bett gehen und die zumeist schwerere Arbeit (häufig viele Treppen hoch) zu berücksichtigen sind. Ferner spielt die Hast des Lebens, psychische Erregungen, von diesen besonders das Heimweh, eine Rolle; schliefslich ist auch wohl der verminderte Genufs von frischer Luft in vielen Fällen anzuschuldigen.

Jedenfalls ist die Thatsache, dafs lediglich die Versetzung eines vorher durchaus gesunden jungen Landmädchens nach der Grofsstadt genügt, um den Symptomenkomplex der Chlorose hervortreten zu lassen, unbestreitbar, ebenso wie auch die weiter-

hin zu erwähnende Thatsache, dafs lediglich die Zurückversetzung der Mädchen in ihre Heimat die ganze Krankheit ohne weiteres zum Schwinden bringt, und ich halte es nicht für unangebracht, diese Erscheinung als „**Grofsstadt-Chlorose**“ zu kennzeichnen.

Aufser diesen Momenten ist noch hervorzuheben, dafs auch Organerkrankungen die Entstehung der Krankheit begünstigen. So ist es wohl nicht zweifelhaft, dafs die Gastroptose, auf deren häufiges Vorkommen bei Chlorotischen besonders Meinert aufmerksam gemacht hat, mit den sonstigen Verdauungsstörungen die Entstehung der Krankheit begünstigt.

Ebenso sind wohl sicherlich Menstruationsanomalien, besonders zu reichliches Auftreten der Menses, als disponierend anzusehen, und auch das Überstehen irgendwelcher akuter, z. B. Infektionskrankheiten, dürfte in manchen Fällen den Ausbruch der Chlorose begünstigen.

Überblickt man aber alle diese disponierenden Momente, angefangen bei den anatomischen Veränderungen im Gefässsystem, ferner die hygienischen Schädlichkeiten und endlich die organischen Erkrankungen selbst, so ergiebt sich ohne weiteres, dafs es nichts Einheitliches und nichts Spezifisches sein kann, was die Krankheit hervorbringt, im Gegenteil sprechen die so überaus verschiedenartigen Momente, die wir als disponierende ansehen müssen, dafür, dafs es viele Angriffspunkte giebt, welche diese eigenartige Erkrankung in ihrer Entstehung begünstigen, und es drängt sich die Frage auf, welches denn eigentlich das verbindende Glied in dieser grofsen Kette der verschiedenartigsten Schädlichkeiten ist, das uns die Krankheit selbst in ihrer Entstehung und in ihrem eigentlichen Wesen zu erklären vermag.

Die Entstehung des chlorotischen Symptombildes.

Sehr verschiedenartig sind die Ansichten, welche man seit jeher über die Entstehung und das eigentliche Wesen dieser Krankheit geäufsert hat. Zunächst ist hier diejenige Theorie zu erwähnen, welche die Chlorose als eine essentielle Blutkrankheit ansieht, bei welcher alle Organveränderungen oder Symptome von seiten der Organe sekundärer Natur und **das Blut selbst** das primär erkrankte sei. Diese Ansicht ist nach den zahlreichen exakten Blutuntersuchungen der letzten Jahrzehnte, deren Resultate wir oben erwähnten, nicht mehr haltbar, denn eine spezifische Erkrankung des Blutes müfste nach unseren heutigen Anschauungen an Veränderungen der Blutzellen gebunden sein und, wie wir sehen, finden sich gerade hierfür keinerlei Anhaltspunkte, da die hauptsächlichste und wichtigste morphologische Veränderung lediglich eine Ver-

armung der Zellen an Hämoglobin ist, während irgendwelche degenerative Erscheinungen, ebenso wie charakteristische pathologische Veränderungen der Leukocyten vollständig fehlen.

Auch das Fehlen krankhafter Veränderungen des Knochenmarkes, das wir bereits erwähnten, spricht gegen die Annahme einer eigentlichen Blutkrankheit, und ferner mufs noch ein Punkt besonders betont werden, auf den schon Becquerel und Rodier, die ausgezeichneten Forscher auf dem Gebiete der Hämatologie in der Mitte des vorigen Jahrhunderts aufmerksam machten, nämlich dafs die Veränderungen des Blutes bei den Chlorotischen nicht immer der Schwere des Krankheitsbildes entsprechen, vielmehr, besonders im Anfang der Krankheit, wenn alle sonstigen Symptome in deutlichster Weise ausgeprägt sind, häufig verhältnismäfsig gering sind und erst zunehmen bei längerem Bestehen der Krankheit, was wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse zum Teil wohl auf ungenügende Nahrungszufuhr, in manchen Fällen auch auf begleitende Symptome, z. B. stärkere Menstrualblutungen, manchmal vielleicht auch auf Auto-Intoxikation vom Darme zurückführen müssen. Es läfst sich also die Annahme, dafs das Blut selbst das primär erkrankte Organ bei der Chlorose sei, nicht aufrecht erhalten.

Auch auf Störungen in den **Geschlechtsfunktionen** hat man seit altersher die Entstehung der Chlorose zurückzuführen gesucht, zumal, wie schon erwähnt, zu geringe oder zu starke menstruelle Blutungen in den meisten Fälle von Chlorose beobachtet werden, so dafs Trousseau geradezu von einer menorrhagischen Chlorose spricht.

Nach Stephenson wird durch eine bestehende chlorotische Diathese das Auftreten der Menses beschleunigt und die Entwickelung des chlorotischen Krankheitsbildes durch die menstrualen Blutverluste erklärt, eine Ansicht, der man sich nicht wird anschliefsen können, da häufig schon vor dem Ausbruche der Krankheit die Menses spärlich werden und weiterhin häufig ganz cessieren, und da schliefslich nicht selten Mädchen chlorotisch werden, die überhaupt noch nicht menstruiert waren.

Ebenfalls auf Blutungen führen v. Höfslin und Lloyd Jones die Entstehung der Krankheit zurück, und zwar sollen es okkulte Blutungen der Magen-Darmschleimhaut sein, die sich aus dem erhöhten Eisengehalte der Faeces nachweisen lassen sollen. Nach Lloyd Jones sollen diese Blutungen durch eine Kongestionierung der Magendarmschleimhaut entstehen, die auf Lähmungen des Splanchnicus zurückgeführt wird.

v. Höfslin beschuldigt ferner die Nahrung, welche bei jungen Mädchen eisenärmer als bei Männern sein soll, eine Annahme, die sicher nur bei einem kleinen Bruchteil zu Recht bestehen dürfte.

Aufserdem hat man auch anatomische Anomalien der Geschlechtsorgane, welche sich als Hypoplasie dieser Organe nicht selten in ähnlicher Weise ausgebildet finden, wie wir dies beim

Zirkulationsapparate sahen, für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht; indessen sind alle diese Veränderungen für die Entstehung der Krankheit generaliter nicht heranzuziehen, sondern können höchstens, wie schon vorher erwähnt, in manchen Fällen als disponierend angesehen werden. In der Mehrzahl der Fälle jedoch sind sie sicher lediglich sekundäre Folgeerscheinungen des chlorotischen Krankheitsbildes.

Daſs alle diese Anomalien keine allgemeine Bedeutung für die Genese der Chlorose haben können, zeigt sich mit Sicherheit darin, daſs ganz unzweifelhaft zahlreiche Chlorotische vor dem Beginn ihrer Erkrankungen weder anatomische noch funktionelle Anomalien ihrer Geschlechtsorgane zeigen.

Entsprechend den modernen pathologischen Anschauungen hat man neuerdings die Geschlechtsorgane noch in einer anderen Weise für die Entstehung der Chlorose verantwortlich zu machen versucht, indem man annimmt, daſs von diesen Organen, ähnlich wie wir dies mit gröſserer Sicherheit von der Schilddrüse annehmen müssen, neben der bekannten spezifischen Funktion noch eine innere sekretorische Thätigkeit stattfinde, bei welcher Stoffe in die Blutbahn gelangen sollen, die in irgendwelchen Beziehungen zur Blutbildung stehen.

Diese Ansicht gründet sich besonders auf die Thatsache, daſs die Chlorose vorzugsweise in derjenigen Periode des Lebens auftritt, in welcher die Geschlechtsorgane zur Reife gelangen. Indessen ist es für die Unsicherheit dieser Theorien charakteristisch, daſs nach der einen Version, die von v. Noorden vertreten wird, ein Ausfall an innerer Sekretion bei den Chlorotischen vorhanden sein soll, infolgedessen nicht genügend Stoffe in das Blut gelangen, um die Blutbildung anzuregen, während eine andere Theorie von Ll. Jones gerade im Gegensatze hierzu annimmt, daſs während der Geschlechtsreife innere Sekrete im Überschuſs in das Blut gelangen und so auf komplizierte Weise die chlorotische Blutbeschaffenheit bedingen.

Diese modernen Anschauungen, welche versuchen, die Chlorose auf hypothetische funktionelle Störungen der Genitalorgane zurückzuführen, erscheinen mir ebenso unhaltbar wie die älteren, welche sich an die anatomischen und bekannten funktionellen Störungen hielten. Ich halte diese Ansichten hier bei der Chlorose für ebenso einseitig, wie bei der Hysterie, wo schon der Name zeigt, daſs man früher die Erkrankungen durchgehends auf die uterine Sphäre zurückführte, obwohl auch bei dieser Krankheit kein Zweifel besteht, daſs zahllose Hysterische völlig normale Geschlechtsorgane und -funktionen aufweisen, so daſs wohl im Ernste kein Arzt heutzutage mehr den Symptomenkomplex der Hysterie generaliter auf die Gebärmutter zurückführt.

Nach Kahane gehört die Chlorose zu den **Vegetationsstörungen** im Sinne von Kundrat, welche bereits embryonal angelegt ist und sich in einer Minderwertigkeit des Blutes und der blutbildenden Organe dadurch äufsert, dafs diese Systeme erhöhten Anforderungen, wie Überanstrengung, Gemütsaffekten, schlechter Ernährung etc. nicht gewachsen sind. Diese Ansicht berührt sich sehr nahe mit dem, was wir oben (S. 155) über die individuelle Widerstandsfähigkeit des Blutes gegenüber anämisierenden Einflüssen auseinandergesetzt haben.

Eine andere Ansicht, welche besonders von Clark und Nothnagel vertreten wurde, bestand darin, dafs bei Chlorotischen, welche auffällig häufig an Verstopfung leiden, abnorme Fäulnisprozesse **im Darme** auftreten sollen, durch deren Resorption die Erkrankung entstehe.

Diese Theorie der Autointoxikation ist indessen ebenfalls für die Erklärung des ganzen Krankheitsbildes nicht aufrecht zu erhalten, da sich auch hier wieder anführen läfst, dafs zahlreiche Chlorotische weder vor, noch nach ihrer Krankheit an Verstopfung leiden. Immerhin habe ich den Eindruck, dafs bei manchen Chlorotischen derartige Autointoxikationen vom Darme aus als schädliche Nebenwirkungen auftreten können, und glaube, dafs das Auftreten verschiedener degenerativer Zeichen an den roten Blutkörperchen, die nicht zum eigentlichen Blutbilde der Chlorose gehören, häufig auf diese Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

Eine andere Theorie zur Erklärung der Entstehung unserer Krankheit ist von Meinert aufgestellt worden, welcher, wie schon oben erwähnt, ein Hauptgewicht auf die Verlagerung und Erschlaffung **des Magens** legt, aus welcher sich nach seiner Ansicht eine Zerrung des sympathischen Bauchgeflechtes entwickelt, die zur Entstehung von Anämie resp. Chlorose führen soll; indes sahen wir bereits oben, dafs Gastroptose nur bei einem nicht sehr grofsen Bruchteile der Chlorotischen vorhanden ist, also für ein allgemein wirksames Moment bei der Entstehung der Krankheit nicht angesehen werden kann.

Überschaut man alle diese Theorien, von denen ich nur die wichtigsten angeführt habe, so ergiebt sich ohne weiteres das Unbefriedigende derselben aus dem Umstande, dafs sie nicht ein wirklich einheitliches, in allen Fällen wirksames und krankmachendes Prinzip ergeben, dafs sich vielmehr bei jeder von ihnen ohne weiteres sagen läfst, dafs die angeschuldigten anatomischen oder funktionellen Veränderungen in so und so viel Fällen sicher nicht vorhanden sind.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die charakteristischen Symptome, welche die Chlorose von anderen einfachen Zuständen unterscheiden, und berücksichtigen wir, dafs es ausschliefslich die Symptome von seiten des Nervensystems sind, welche diese Unterscheidungen bedingen, berücksichtigen wir auf der anderen Seite den eigenartigen Blutbefund, welcher ohne Verminderung der Zellen lediglich eine auffällige Anhäufung von Plasma im Blute und Hämoglobinarmut der Zellen aufweist, so liegt es näher, an Anomalien in der Lymphbildung als in der Blutbildung zu denken, denn es ist mit Sicherheit anzunehmen, dafs nicht nur das Blut bei Chlorose plasmareicher ist, sondern abnorme Mengen von Flüssigkeit auch in anderen Geweben des Körpers angehäuft sind. Besonders wertvolle Anhaltspunkte für diese letztere Annahme, welche schon durch das gedunsene Äufsere dieser Kranken nahe gelegt wird, hat Romberg in einer interessanten Arbeit geliefert. Romberg weist in Übereinstimmung mit v. Noorden darauf hin, dafs die Gewichtsabnahme, welche man im Beginne der Behandlung bei vielen Chlorotischen beobachtet, ebenso wie die häufigen Knöchelödeme darauf hindeuten, dafs bei Chlorotischen ein erhöhter Wasserreichtum der Gewebe besteht. Interessant sind ferner seine im Verein mit Hefs vorgenommenen ophthalmoskopischen Untersuchungen, aus welchen hervorgeht, dafs sich auffällig oft eine Verwaschenheit der Papillengrenze und ähnliche Veränderungen finden, welche aller Wahrscheinlichkeit nach darauf zurückzuführen sind, dafs Flüssigkeit aus den Gefäfsen ausgetreten ist und das Retinalgewebe durchtränkt hat.

Alle diese Erfahrungen deuten darauf hin, dafs bei der Chlorose mehr die Blutgefäfse in ihrer Funktion gestört sind als das Blut selbst, dafs die Regulierung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben gestört ist derartig, dafs im Blute selbst eine Anhäufung von Flüssigkeit eintritt, welche infolge gestörter sekretorischer Thätigkeit nicht in genügendem Mafse zur Abscheidung kommt und infolgedessen sekundär auch zu Stauungen der Gewebslymphe führt. Interessant ist in dieser Beziehung die Angabe von v. Noorden, dafs bei Besserungen im Allgemeinbefinden der Chlorose die Diurese trotz herabgesetzter Flüssigkeitszufuhr häufig auffällig zunimmt, offenbar weil infolge der eintretenden Besserung der Organismus sich der überschüssigen Flüssigkeit entledigt.

Diese Störungen in der Zirkulation von Blut und Lymphe weisen darauf hin, dafs bei Chlorose Anomalien in der Funktion der vasomotorischen Nerven vorhanden sind, auf welche ja die meisten Autoren das leicht auftretende und wechselnde Erblassen und Erröten der Chlorotischen zurückführen, und auch die Befunde im

Blute dieser Kranken lassen sich durch die Annahme vasomotorischer Störungen nach Analogie unserer auf S. 60 mitgeteilten Beobachtungen über die Veränderung der Blutmischung durch Alteration der Gefäſsinnervation leicht erklären.

Berücksichtigt man die Thatsache, daſs die Gewebe Chlorotischer mit überschüssiger Flüssigkeit durchtränkt sind, so ist es nicht schwer verständlich, daſs auch im Knochenmark die Zellen in ihrer Entwickelung dadurch geschädigt werden, daſs sie durch Flüssigkeitsaufnahme quellen und dementsprechend unvollkommen hämoglobinhaltig werden, zumal man annehmen muſs, daſs während der Pubertätsentwickelung an und für sich höhere Anforderungen an die blutbildende Thätigkeit gestellt werden. Die Hämoglobinarmut der chlorotischen Blutkörperchen ist somit keineswegs die Folge einer spezifischen Erkrankung der blutbildenden Organe, wogegen auch die sonstigen Befunde im Blute sprechen.

Ich halte demnach die Chlorose für **eine Neurose**, welche im jugendlichen Pubertätsalter Mädchen und Frauen nicht ausschlieſslich, aber doch vorzugsweise befällt und durch verschiedenartige voraufgegangene Dispositionen in ihrer Entstehung begünstigt wird. Die anämische Blutbeschaffenheit ist lediglich ein Begleitsymptom dieser Neurose, wenn auch das konstanteste und hervorstechendste Symptom, dessen Ausbildung ebenso auf mangelhaftes Funktionieren der Nerven zurückzuführen ist, wie alle anderen, die Chlorose charakterisierenden nervösen Symptome.

Sowohl die Symptomatologie, wie die Erhebungen über die ätiologischen Momente, schlieſslich auch die weiterhin zu besprechenden therapeutischen Resultate schlieſsen meiner Ansicht nach eine spezifische Organerkrankung des Blutes selbst ebenso aus, wie die Entstehung infolge der sonst erwähnten funktionellen und anatomischen Anomalien, vielmehr bildet die Chlorose meiner Ansicht nach ein Glied in der Kette der Neurosen, von welchen das weibliche Geschlecht in so besonders bevorzugtem Maſse heimgesucht wird, und stellt eine jugendliche eigenartige Form des allgemeinen hysterischen Symptomenkomplexes dar.

Krankheitsverlauf.

Der Verlauf unserer Erkrankung zeigt in den einzelnen Fällen groſse Verschiedenheiten, und von jeher hat man Fälle von Bleichsucht beobachtet, welche nach kurzer Zeit prompt zur Heilung kamen, während andere zu Rückfällen neigen und wieder andere so hartnäckig jeder Therapie trotzen, daſs sie als unheilbar erscheinen.

Man hat daher verschiedene Formen von Chlorose als „transitorische“, „recidivierende“ und „habituelle“ unterschieden. Diese verschiedenartigen Arten des Verlaufes lassen sich nur selten von vornherein erkennen. Der Verlauf wird aufserdem durch verschiedene Faktoren bedingt, so dafs man diese Formen in der Regel erst nach längerer Beobachtung voneinander unterscheiden kann. Die gewöhnlichste Form ist unzweifelhaft die gutartige transitorische, bei welcher die Beseitigung sämtlicher Beschwerden und die Wiederherstellung des Blutbefundes im Verlauf von einigen Wochen eintritt.

Es sind naturgemäfs besonders die von vornherein kräftig konstituierten Mädchen und Frauen, welche das Hauptkontingent dieser Gruppe bilden. Es sind ferner diejenigen Patientinnen, welche bis vor dem Ausbruche der Chlorose verhältnismäfsig gesund und leistungsfähig waren, und endlich wird der günstige Verlauf der Krankheit, wie wir bei der Therapie noch näher sehen werden, besonders dadurch bedingt, dafs die Kranke aus ihrer alltäglichen Umgebung herausgenommen und unter Bedingungen behandelt wird, welche einen günstigen Einflufs auf den Stoffwechsel im allgemeinen und auf das Nervensystem ausüben.

Die ungünstiger verlaufenden Fälle und besonders die geradezu als habituelle, d. h. nicht völlig schwindende Chlorosen anzusehenden Formen dieser Krankheit sind unzweifelhaft wohl in nicht wenig Fällen durch diejenigen anatomischen Anomalien kompliziert, die wir oben erwähnt haben, nämlich durch die abnorme Kleinheit und Engigkeit des Herzens und Gefäfssystems und wahrscheinlich eine hierdurch bedingte mangelhafte Anlage des blutbildenden Apparates und Verringerung der gesamten Blutmenge. Hier handelt es sich demnach eigentlich überhaupt nicht um reine Chlorose, sondern um Mischzustände anatomisch bedingter Anämie und chlorotischer Veränderungen, und es dürfte für viele dieser Fälle die Ansicht Virchow's zutreffen, dafs die chlorotischen Symptome durch geeignete Therapie latent werden, aber niemals ganz geheilt werden können.

Von Wichtigkeit ist, dafs gerade diese Personen mit dem mangelhaft entwickelten Gefäfssystem eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen krankmachende Schädlichkeiten besitzen, daher meist zu katarrhalischen Erkrankungen verschiedener Organe disponieren, und dafs sie andererseits schweren akuten Erkrankungen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Pneumonie u. s. w. leichter erliegen, als Personen mit normal entwickeltem Gefäfssystem, so dafs sich hieraus die Thatsache erklärt, dafs bei den Sektionen anämischer junger Mädchen besonders häufig die erwähnten anatomischen Anomalien gefunden werden.

Ebenso wie diese durch anatomische Veränderungen begünstigten

Mischformen von Oligämie und Chlorose zeigen sich auch jene Formen der Bleichsucht sehr hartnäckig, bei welchen schon von früher Jugend an durch die geschilderten Fehler in der Erziehung eine ungenügende Ernährung, eine mangelhafte Anregung der Zirkulation, eine Überreizung des Nervensystems stattgefunden hat, so dafs thatsächlich solche Kinder von früher Jugend an niemals ein frisches rotwangiges Gesicht gehabt haben und niemals diejenige normale geistige und körperliche Frische und Lebendigkeit gezeigt haben, welche ein normal entwickeltes Kind bei richtiger allgemeiner Erziehung und Behandlung durchschnittlich aufweist.

Solche Mädchen, welche uns gerade in der Hauspraxis der höheren Stände häufig begegnen, zeichnen sich seit früher Jugend durch ein schlaffes Wesen aus, sind in der Schule wenig leistungsfähig und leicht ermüdend, haben dagegen bei weiterem Heranwachsen einen besonderen Hang zur Lektüre schöngeistiger oder die Phantasie anregender Bücher, dagegen wenig Neigung zur Bethätigung körperlicher Kräfte, und es mag auch wohl bei diesen Mädchen nicht selten durch mangelhafte Übung und Anregung ein unvollkommener Zustand des Herzens und Gefäfssystems ausgebildet werden, so dafs auch von diesen Mädchen manche nicht mehr rein chlorotische Symptome, sondern Mischformen von allgemeiner Anämie (Oligämie) und Chlorose aufweisen.

Interessant ist es, diese Mädchen zu beobachten, wenn sie weiterhin heranwachsen, sich verheiraten und in das reifere Alter gelangen. Man macht hier durchgehends die Beobachtung, dafs die eigentlichen chlorotischen Zeichen schwinden, d. h. dafs das pastöse Aussehen und die zahlreichen Beschwerden von seiten der verschiedenen Organe, besonders des Gefäfssystems, schwinden. Indessen bleiben diese Frauen auch weiterhin blafs, wenig leistungsfähig, leicht erregbar und stellen ein Hauptkontingent zur grofsen und weit verbreiteten Gruppe der Hysterischen, so dafs man bei genauem Nachforschen der Anamnese der meisten Hysterischen die Angabe erhält, dafs sie in früherer Jugend bleichsüchtig gewesen seien.

Auch hieraus geht meines Erachtens die nahe Verwandtschaft dieser beiden Krankheitszustände hervor, wie sich überhaupt auf den verschiedensten Gebieten der Hämatologie die Thatsache nachweisen läfst, dafs Erkrankungen des Blutes und Nervensystems viele gemeinsame ätiologische Momente aufweisen und häufig in einem gewissen Parallelismus verlaufen.

Schliefslich sei noch die Thatsache erwähnt, dafs in vielen Fällen die Chlorose anscheinend erblich auftritt, und man kann hier daran denken, dafs einmal die Schwäche des Nervensystems, andererseits die anatomischen Unvollkommenheiten im Bau des Gefäfssystems vererbt

werden, aber es läſst sich auch ebenso gut die Ansicht vertreten, daſs die Fehler in der Erziehung, welche den Ausbruch der Chlorose begünstigen, von der Mutter auf die Tochter, dank der eingewurzelten fehlerhaften Lebensführung in manchen Familien, wie eine Krankheit selbst sich vererbt haben.

Prognose.

Die Chlorose gehört im allgemeinen zu den gut heilbaren Krankheiten, und die Prognose kann infolgedessen im allgemeinen von vornherein günstig gestellt werden. Besonders günstig liegen die Verhältnisse bei solchen Mädchen, bei welchen der Ausbruch der Krankheit verhältnismäſsig plötzlich erfolgt ist und welche vorher weder anämische noch sonstige Krankheitserscheinungen gehabt haben, wie man das besonders häufig bei den erwähnten Mädchen des dienenden Standes, die auf dem Lande oder in einer kleinen Stadt groſs geworden sind, beobachten kann.

Ungünstiger liegen die Verhältnisse dagegen bei all den Mädchen, welche schon von klein auf Zeichen von Blutarmut dargeboten haben, bei welchen alle die erwähnten häuslichen Schädlichkeiten der Erziehung und allgemeinen Hygiene bestehen, auf deren Bedeutung für die Entstehung der Krankheit oben hingewiesen wurde, und ganz besonders ungünstig sind ohne Zweifel diejenigen Fälle zu beurteilen, welche durch das Bestehen der erwähnten anatomischen Anomalien am Herzen und Gefäſssystem kompliziert sind. Diese letzteren jungen Mädchen sind besonders bei interkurrent auftretenden akuten Erkrankungen, wie Lungenentzündungen, Influenza, Typhus u. s. w. infolge ihrer allgemeinen geringen Widerstandsfähigkeit stark gefährdet.

Therapie.

Die Therapie der Chlorose hat im allgemeinen eine dankbare Aufgabe, doch muſs man sich von vornherein derjenigen Momente bewuſst sein, welche die Entstehung der Krankheit begünstigt haben, und da jede rationelle Therapie damit zu beginnen hat, daſs sie die Ursachen der Erkrankung oder doch wenigstens die disponierenden Momente zu beseitigen sucht, so muſs es auch bei der Chlorose Sache des Arztes sein, in diejenigen Momente einzudringen, welche im einzelnen Falle die Entstehung der Bleichsucht begünstigt haben können, ein Punkt, der besonders in der hausärztlichen Praxis, wo es sich darum handelt, die Fehler in der allgemeinen Lebensführung der Familie und speziell in der Erziehung der jungen Mädchen herauszufinden,

manchmal erhebliche Schwierigkeiten bereitet und grofse Anforderungen an die Erfahrung und den Takt des Arztes stellt.

Gerade aus diesem Grunde, d. h. weil die Entstehung der Krankheit durch so manche Unrichtigkeiten in der täglichen Lebensweise und in den häuslichen Gepflogenheiten der Familie begünstigt wird, ist es in vielen Fällen von grofsem Vorteil, die Chlorotische aus ihrer gewohnten Umgebung herauszunehmen und in einer geeigneten Heilanstalt, ganz besonders aber auch in einem geeigneten Kurorte der Behandlung zu unterwerfen, und man sieht in vielen Fällen, dafs Chlorosen, welche allen therapeutischen Künsten der Hauspraxis hartnäckig getrotzt haben, schnell und leicht zum Schwinden kommen, wenn die jungen Mädchen aus der bisherigen Umgebung entfernt werden.

Die Behandlung der Chlorose beginnt am besten damit, dafs man vollständige **Bettruhe** einhalten läfst und zunächst durch Abführmittel die Koprostase beseitigt und anregend auf den Appetit einzuwirken versucht. Sehr zweckmäfsig ist es, sich zu Beginn der Behandlung durch Untersuchung des Mageninhaltes über die sekretorische und motorische Funktion desselben zu orientieren, da, wie gesagt, in manchen Fällen überschüssige, in anderen wieder zu geringe Mengen von Salzsäure produziert werden und wieder in anderen Erschlaffungen der Magenwände bestehen, welche die rechtzeitige Fortschaffung der Speisen verhindern.

Alle diese krankhaften Veränderungen des Magens müssen rationeller Weise beseitigt werden, bevor man zur speziellen Therapie übergeht, und besonders bei den sekretorischen Anomalien ist es ja in der Regel verhältnismäfsig leicht, korrigierend zu wirken. Die von A. Pick vorgeschlagene Behandlung der Chlorose mit systematischen Magenausspülungen dürfte nur in vereinzelten Fällen von starker Magenerweiterung am Platze sein, für gewöhnlich sind derartige Spülungen nicht nur entbehrlich, sondern in Rücksicht auf das irritierte Nervensystem direkt kontraindiziert.

Die Diät mufs nach zwei Gesichtspunkten bestimmt werden, erstens daraufhin, dafs in der Nahrung eine genügende Menge von organischem Eisen vorhanden ist, zweitens ist aber daneben, wie Nothnagel mit Recht betonte, zu berücksichtigen, dafs bei den meisten dieser Mädchen die Ernährung längere Zeit gelitten hat, so dafs sie neben den chlorotischen Erscheinungen häufig auch eine Einbufse an Körpergewicht erlitten haben.

Die Kost mufs daher im Anfang aus möglichst leicht verdaulichen Nahrungsmitteln bestehen, von denen die Milch unzweifelhaft

die gröfste Bedeutung besitzt, und nur bei sehr fettreichen Mädchen wird man von diesem besten Nährmittel ganz oder teilweise Abstand nehmen müssen. Für die Eisenzufuhr dienen leichte Gemüse, besonders die grünen, wie Spinat, grüne Schoten und Bohnen, Karotten, Kartoffelpuré, ferner rohes Rindfleisch, geschabter Schinken etc., während der Genufs von Eiern, wenigstens in gröfserer Menge, häufig wegen der verhältnismäfsig leicht auftretenden Darmfäulnis nicht so sehr empfehlenswert ist.

Die Mahlzeiten sollen, worauf besonders v. Noorden Gewicht legt, in nicht zu langen Zwischenräumen und vor allem regelmäfsig genossen werden.

Ein appetitanregendes und dabei nahrhaftes Bier, wie Malzbier, deutsches Porterbier, Mumme etc. sind empfehlenswert.

Sehr häufig handelt es sich bei Beginn der Behandlung darum, die ödematösen Anschwellungen, welche im Gesichte, an den Knöcheln und anderwärts bestehen und den Kranken das eigenartige pastöse Aussehen verleihen, zu beseitigen. Zu diesem Zwecke hat man neuerdings **den Aderlafs** wieder hervorgeholt, der schon in früheren Zeiten von vielen Ärzten bei Chlorotischen angewandt wurde, obwohl schon damals, d. h. zu Anfang des vorigen Jahrhunderts, als das Aderlassen in der Therapie viel geübt wurde, erfahrene Ärzte wie Becquerel und Rodier vor der kritiklosen Anwendung des Aderlassens bei der Chlorose auf Grund ihrer exakten Blutuntersuchungen warnten.

Nachdem vor einer Reihe von Jahren der Aderlafs von Dyes auf Grund von ganz konfusen und unrichtigen theoretischen Spekulationen bei Chlorose wieder empfohlen war, haben ihn späterhin besonders Scholz, Wilhelmi und Schubert damit motiviert, dafs im Blute eine Anhäufung von Flüssigkeit vorhanden sei und dafs der Aderlafs deplethorisch und entlastend für das Herz wirke. Diese Ansicht ist aber unrichtig, denn beim Aderlasse wird die Plethora gerade durch das Ausströmen von Blut und das dadurch bedingte Einströmen von Lymphe in die Zirkulation eher verstärkt, und das einzig Günstige, was meiner Ansicht nach bei dem Aderlafs in Frage kommt, ist der reaktive Schweifsausbruch, auf den auch die genannten Ärzte ein grofses Gewicht legen.

Diese Wirkung der Schweifseruption auf die im Blute und den Geweben angesammelte Flüssigkeit kann man meiner Ansicht nach aber bei den Chlorotischen viel besser und ungefährlicher durch ein einfaches Schwitzbad hervorbringen, wie dies in verschiedenartiger Weise von Kühne, Rosin und mir empfohlen ist. Ich wende bei den pastösen Chlorotischen in der ersten Zeit der Behandlung heifse

Bäder mit nachfolgendem Schwitzen zwei- bis dreimal wöchentlich an und finde, daſs die subjektiven Beschwerden und ebenso der objektive Befund stets günstig dadurch beeinfluſst werden, indem besonders die Kopfschmerzen, ferner neuralgische Erscheinungen an den verschiedensten Körperstellen beseitigt werden und die Ödeme schneller zurückgehen.

Auch heiſse Luft- und CO_2-Bäder sind für diese Zwecke empfohlen worden.

Da sich die Hauptwirkung des Aderlasses durch diese viel weniger eingreifenden Maſsnahmen erzielen läſst, so halte ich den Aderlaſs bei Chlorose nicht für indiciert, denn auch die zweite Möglichkeit, daſs er als Reizmittel für das Knochenmark (Kahane und v. Noorden) günstig wirke, kann nicht wohl in Frage kommen, da das chlorotische Blut an sich schon so geringe Mengen von Sauerstoffträgern enthält, daſs nach allen sonstigen Erfahrungen bei Anämien hierdurch allein ein genügender Reiz ausgeübt werden dürfte.

In Bezug auf **die medikamentöse Therapie** kann man heute mit Sicherheit behaupten, daſs es ein Specificum bei der Behandlung der Bleichsucht nicht giebt und daſs auch das Eisen, welches noch Felix Niemeyer seinerzeit für ein Specificum hierbei erklärte, sicher nicht als solches anzusehen ist.

Die Erfahrung lehrt vielmehr, daſs manche Chlorotische, welche auch bei reichlicher Eisenbehandlung keine erhebliche Besserung erfahren haben, weil die allgemeinen hygienischen Verhältnisse ihrer Umgebung unverändert dieselben blieben, nach kurzer Frist vollständig zur Heilung kommen, wenn sie, wie dies z. B. bei den erwähnten Dienstmädchen häufig der Fall ist, aus dem Orte ihrer Thätigkeit nach der Heimat gesandt werden, wo frische Luft und allgemeine günstigere hygienische Bedingungen ohne irgend welche medikamentöse Therapie auf sie einwirken.

Entsprechend meiner oben geäuſserten Ansicht, daſs die Chlorose eine Neurose sei, bei welcher die Blutveränderung nicht das Essentielle der Krankheit, sondern lediglich daſs konstanteste Symptom bildet, habe ich schon seit längerer Zeit Versuche angestellt, diese Krankheit ohne speziell auf die Blutbeschaffenheit gerichtete Medikamente, besonders ohne Anwendung von Eisenpräparaten, lediglich durch dieselben diätetischen und besonders hydrotherapeutischen Maſsnahmen zu heilen, welche wir bei anderen Neurosen, besonders bei der Hysterie, anzuwenden pflegen. Ich habe bei einer Reihe von Chlorosen mit diesem antinervösen Regime volle Heilerfolge in ungefähr derselben Zeit erzielt wie mit der gewöhnlichen Eisentherapie, während allerdings einzelne Chlorotische sich günstiger besserten, nachdem zur Eisentherapie übergegangen wurde.

Immerhin zeigte sich hierbei, daſs durch die Krankenhausbehandlung, bei guter Pflege und Ernährung, bei Anwendung anfänglich von Schwitzbädern, später von Abreibungen, bei leichter Massage und innerlicher Verabfolgung von Nervinis, wie Brom oder Valeriana, ohne jede Eisen-Medikation, sich ein ebenso guter Erfolg erzielen läſst, wie dies bei den Mädchen beobachtet wird, die lediglich durch die Zurückversetzung in ihre gesunden heimatlichen Verhältnisse ihre Bleichsucht ausheilen.

Auch diese therapeutische Erfahrung bestärkt mich in der Ansicht, daſs die Chlorose eine eigenartige, mit Schädigung der Hämoglobinbildung einhergehende Neurose sei, und zu meiner Überraschung fand ich vor kurzem, daſs schon Sydenham in seinen vortrefflichen Vorträgen über Hysterie, die auch heutzutage noch auſserordentlich lesenswert sind, ausdrücklich darauf hinweist, daſs die Chlorose durch dieselben Mittel heilbar sei, wie die Hysterie.

Trotz dieser Erfahrung liegt es mir durchaus fern, den Wert der Eisenbehandlung bei der Chlorose, der sich durch auſserordentlich zahlreiche Erfahrungen in der Praxis immer wieder und wieder bestätigt, zu leugnen, vielmehr empfehle ich ebenfalls, die Eisentherapie im allgemeinen bei der Chlorose beizubehalten; nur wollte ich darauf hinweisen, daſs man das Eisen hierbei nicht als ein Specificum ansehen soll und besonders nicht in den Fehler verfallen soll, zu glauben, daſs genug geschehen sei, wenn man einem chlorotischen Mädchen irgend ein gutes Eisenpräparat verordnet, sondern daſs der Schwerpunkt der Behandlung unbedingt mehr auf dem Gebiet der allgemeinen Pflege und Diätetik gesucht werden muſs.

Die Eisentherapie bildet nach wie vor ein wesentliches Unterstützungsmittel bei der Behandlung der Chlorose, obwohl man, wie oben (S. 184) ausgeführt wurde, heutzutage nicht mehr der älteren Anschauung huldigt, daſs das medikamentöse Eisen direkt zum Aufbau des Hämoglobins im Körper verwandt wird, sondern daſs es wesentlich als ein Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Es muſs daher nach den neuesten Untersuchungen das Bestreben sein, bei gleichzeitiger Zufuhr einer genügenden Menge von organischem Eisen mit der Nahrung, das zum Aufbau des Hämoglobins dient, möglichst groſse Mengen von anorganischen Fe-Präparaten einzuverleiben, die den kräftigsten Reiz auf die Blutbildung in diesem jugendlichen Alter ausüben.

Die Eisenpräparate selbst und auch die Eisenquellen sind bereits an früherer Stelle (S. 186) ausführlich besprochen worden.

Das Arsen wird ebenfalls bei manchen Chlorosen mit gutem Erfolge angewendet, entweder für sich allein, oder in Verbindung mit Eisen z. B. als Levico- oder Roncegno-Wasser.

Auch Jod erweist sich in vielen Fällen in Verbindung mit Eisen z. B. als Syrupus ferri jodati nützlich, wenn skrophulöse Erscheinungen, besonders Drüsenschwellungen vorhanden sind.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus etc., keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Um bei fortschreitender Rekonvalescenz die Blutzirkulation und den ganzen Stoffwechsel anzuregen, empfiehlt sich der Aufenthalt in frischer Luft, ferner Massage, Gymnastik, Sport und Spiele aller Art. Ein Klimawechsel ist dabei häufig von grofsem Vorteile, und es ist hier bei der Chlorose dasselbe zu sagen, wie bei den symptomatischen Anämien (S. 182), dafs schon ein einfacher Aufenthalt auf dem Lande, oder im Mittelgebirge oder im milden Seeklima die besten Erfolge bringt.

Rauhere Seeluft, z. B. an der Nordsee, wird von Chlorotischen meist schlecht ertragen, ebenso das eigentliche Höhenklima, wo sich leicht Herzklopfen, Schwindel und andere nervöse Erscheinungen einstellen. Ausnahmen kommen natürlich öfters zur Beobachtung.

Hydropathische Prozeduren, abgesehen von den erwähnten heifsen Bädern, dürfen nur mit Vorsicht angewandt werden, da die Applikation von Kälte den Chlorotischen häufig schlecht bekommt. Laue und spirituöse Abwaschungen der Haut des Rumpfes sind im Beginne der Behandlung ganz nützlich.

Prophylaxe.

Steht uns somit für die direkte Behandlung des chlorotischen Symptomenkomplexes eine grofse Zahl diätetischer, physikalischer und medikamentöser Hilfsmittel zu Gebote, so mufs doch auf der anderen Seite mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, dafs die Chlorose in vielen Fällen zu den wohl zu vermeidenden Krankheiten gehört, und zwar besonders da, wo nicht die soziale Lage die jungen Mädchen zwingt, ihren Unterhalt selbständig zu verdienen, sondern alle äufseren Bedingungen für eine gesunde Entwickelung der Mädchen gegeben sind.

Wenn trotzdem in diesen günstig situierten Familien die Krankheit so häufig anzutreffen ist, so liegt dies lediglich an der grofsen Unwissenheit, welche heute selbst in den gebildeten Fami-

lien über die Grundprinzipien einer gesundheitsmäfsigen Erziehung herrscht, ein Übelstand, der einerseits durch gröfsere Verbreitung der hygienischen Lehren im ganzen Volke, andererseits aber durch die hausärztliche Wirksamkeit jedes einzelnen Arztes bekämpft werden mufs.

Es genügt hier, um Wiederholungen zu vermeiden, auf all die Schädlichkeiten hinzuweisen, welche oben als disponierende Momente erwähnt wurden, die sich grofsenteils durch gesundheitsmäfsige Regelung der Lebensweise, durch körperliche Übungen, Bewegung im Freien etc. beheben lassen.

Ältere Litteratur.

Baxter u. Wilcocks. Lancet 1880. S. 441.
Becquerel u. Rodier. Über die Zusammens. d. Blutes. Erlangen 1845.
Benczúr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 36. 1885. S. 365.
Biernacki. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Clark. Lancet. 1887. II. S. 1003.
Duclos. Rév. génér. de clinique et thér. 1887.
Duncan. Sitzungsberichte der Wiener Akademie. 1867.
Foedisch. De morbosa sanguinis temperatione. Dissert. 1832.
Forchheimer. The american journ. of med. sciences. 1893. S. 255.
Gowers. Praktitioner. 1878. Juli.
Graeber, Ernst. Zur klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten. Arbeiten aus d. med.-klin. Institute zu München. Leipzig 1890. S. 289. (Hier ausführliche histor. Darstellung u. zahlreiche eigene Beobachtungen.)
Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. 1892. S. 475.
Hayem. Du sang. Paris 1889.
Hoffmann, A. Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten. 1893.
v. Jaksch (1). Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 31—33. — (2). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Krüger, F. St. Petersb. med. Wochenschr. 1892. Nr. 50.
Kraus. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 11.
Laache. Die Anämie. 1883. S. 81.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes. Leipzig 1878.
v. Limbeck. Klin. Pathol. des Blutes. Jena 1896.
Lloyd Jones (1). Brit. med. Journ. 1893. II. 670.
Malassez. Arch. de physiologie. 1877.
Meinert. Zur Ätiologie der Chlorose. Verhandl. d. X. Versamml. d. Gesellsch. für Kinderheilk. Nürnberg 1893. — Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1895.
Moriez. Thèse de Paris. 1880.
Murri. Policlinico. Mai 1894.
von Noorden. 1) Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 9.
Nothnagel. Wien. med. Presse. 1891. Nr. 51.
Quincke. Virchow's Arch. Bd. 54. 1872.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Scholkoff. Spez. Gewicht des Blutes. Dissert. Bern 1892.
Stintzing u. Gumprecht. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 265.

Subbotin. Zeitschr. f. Biolog. 1871. Bd. VII.
Toenissen. Dissert. 1881.
Virchow. Über die Chlorose etc. Berlin 1872.
Welcker. Prager Vierteljahrsschrift. 1854. Bd. 3.
Zander. Virchow's Arch. Bd. 84. 1881.

Neuere Litteratur.

Biernacki. 2) Über den Begriff der Chlorose. Wien. med. Wochenschr. 1897. Nr. 8.
Dieballa u. Ketly. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
Dyes. Allg. med. Centralztg. 1883 und die Bleichsucht, sog. Blutarmut u. Schlagfluſs. Stuttgart 1892.
Grawitz, E. 1) Neuere Ansichten über die Entstehung der Chlorose. Fortschr. d. Med. 1898. Nr. 3. 2) Behandlung der Chlorose. Therapie d. Gegenw. 1900. Juni. 3) Die Chlorose, in v. Leyden's „Deutscher Klinik". Bd. III.
v. Hösslin. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 14.
Jellinek u. Schiffer. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 31.
Jolles. Wien. klin. Rundschau. 1899. Nr. 14—16.
Kahane. Die Chlorose. Berlin—Wien. 1901.
Kossler. Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 730.
Kühne. D. med. Wochenschr. 1891. Nr. 44.
v. Limbeck u. Steindler. Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 653.
Lloyd Jones. 2) Chlorosis: the special anemia of young women. London. 1897. Baillière, Tindall and Cox.
v. Moracewski. Virchow's Arch. Bd. 145. 1896. S. 458.
v. Noorden. 2) Die Bleichsucht. Wien. 1897. In Nothnagel's spez. Pathol. u. Therap. Bd. VIII.
Pick, A. Wien. klin. Wochenschr. 1891. S. 50.
Romberg, E. Bemerkungen über Chlorose und ihre Behandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 25—27.
Rosin. Über heiſse Bäder bei Chlorose. Kongreſs f. inn. Med. 1898. S. 218.
Rostoski. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.
Schaumann u. v. Willebrand. Bemerkungen über die Blutregeneration bei Chlorose. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 1.
Scholz. Die Behandl. d. Bleichsucht mit Schwitzbädern u. Aderlaſs. Leipzig 1890.
Schubert. Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 18.
Stephenson. Cit. bei Kahane.
Stockmann, R. A summary of 63 cases of chlorosis. Edinb. med. journ. 1895. pg. 413.
Strauſs u. Rohnstein. Blutzusammensetzung bei Anämien. Berlin 1901.
Wilhelmi. Bleichsucht u. Aderlaſs. Güstrow. 1890.
(Litteratur über Eisen-Therapie s. Kap. XII.)

XV. Kapitel.

Die Leukämie.

Die Leukämie ist eine mit schwerer Kachexie verlaufende Krankheit des Blutes, bei welcher nicht, wie bei den bisher besprochenen Formen der Anämie in erster Linie die roten Blutzellen betroffen sind, sondern vielmehr die farblosen Zellen, welche in excessiver Weise vermehrt erscheinen und auf der Höhe der Erkrankung die roten Blutzellen gleichsam überwuchern.

Diese, unter starker Leukocytenvermehrung progressiv verlaufende Kachexie bildet ein scharf abgegrenztes selbständiges Krankheitsbild gegenüber dem vorübergehenden Symptom der Leukocytose, und zwar ist die Leukocytenvermehrung bei der Leukämie, wie gleich vorweg bemerkt sei, gegenüber der Leukocytose weniger durch die grofse Zahl als durch die Morphologie der Leukocyten charakterisiert, insofern sich bei der Leukämie in dem Auftreten krankhafter, d. h. dem normalen Blute fremder Zellen der pathologische Prozefs in der Blutbildung dokumentiert, während bei der Leukocytose die normalen Typen der Leukocyten stets bei weitem prävalieren und höchstens vereinzelte, dem gesunden Blute fremde Leukocytenformen auftreten.

Statistisches.

Die Leukämie ist eine zumeist chronische, seltener akut verlaufende Erkrankung und tritt vorwiegend im erwachsenen Alter, zwischen 25 und 45 Jahren auf; indes sind auch im Kindesalter zahlreiche Fälle von Leukämie beobachtet worden, und selbst im Greisenalter kann die Entwickelung der Krankheit einsetzen.

Das früheste Auftreten dieser Krankheit beobachtete Pollmann, welcher bei einem Neugeborenen eine mit starker Schwellung der Leber und Milz einhergehende Leukämie beobachtete, die aller Wahr-

scheinlichkeit nach im fötalen Leben entstanden war. Beide Eltern waren gesund. Bei der Obduktion fanden sich aufser den leukämischen Veränderungen frische verruköse endokarditische Efflorescenzen an der Tricuspidalis, welche auf eine Infektion während des Fötallebens hindeuteten.

Siefart berichtet, dafs bei einer sonst gesunden Mutter eine Nephritis graviditatis auftrat, wobei sich im Blute nur eine leichte Abblassung der Erythrocyten, aber keine Leukocytose fand. Bei der Entbindung zeigte sich die Placenta stark ödematös, ebenso das Neugeborene und aufserdem wies das letztere eine leukämische Blutbeschaffenheit auf.

Mc Crae beobachtete akute Leukämie bei einem dreijährigen Knaben und stellte 13 Fälle in dem gleichen Kindesalter aus der Litteratur zusammen. Einzelne Fälle von echter Leukämie im Kindesalter sind von Monti und Berggrün, Stilling, Hochsinger und Schiff, von Morse, Theodor und Cassel mitgeteilt worden. Aus der älteren Litteratur sind manche Angaben über leukämische Erkrankungen bei Kindern nicht einwandsfrei.

Eine Leukämie mit akutem Verlaufe im Greisenalter von 73 Jahren beobachtete Pineles.

Nach den Angaben der meisten Autoren werden Männer häufiger befallen als Frauen; doch berichtet z. B. V. Mayer aus der Tübinger Klinik über 11 Fälle bei Männern und 10 bei Frauen; und von 7 auf der Gerhardt'schen Klinik beobachteten Kranken waren 4 Männer und 3 Frauen.

Die Leukämie ist keineswegs eine so besondere Rarität, wie man nach den früheren Publikationen, die meist nur Einzelfälle betrafen, annehmen konnte, dagegen teilt die Leukämie mit manchen anderen Krankheiten das Schicksal, häufig verkannt zu werden; denn es ist kein seltenes Ereignis, dafs derartige Kranke jahrelang unter verschiedenen Diagnosen und zwar meist als chronische Malariakranke behandelt werden, bis eine sachgemäfse Blutuntersuchung die Diagnose richtig stellt.

G. Dock hat berechnet, dafs in einem 8jährigen Zeitraum in der Universitätsklinik von Michigan 15 Leukämische, das sind 11,3 auf 10000 Kranke behandelt wurden, und stellt demgegenüber die Statistik von v. Limbeck aus 3 Wiener Hospitälern, wo nur 3,46, ferner an der Charité in Berlin, wo 2,24 und von Prag mit 4,3, Rostock mit 9,89 und Stockholm mit 9,18 Leukämischen unter 10000 Kranken. Nach A. Fränkel kommen im Berliner Krankenhause am Urban etwa 4 Leukämische auf 10000 Kranke.

Eichhorst sah in Zürich unter 20000 Kranken 21 Leukämiefälle, darunter 12 Männer und 9 Frauen.

Ätiologie.

Über Heredität ist bei dieser Krankheit wenig bekannt. Zu erwähnen ist hier eine Beobachtung von Greene bei drei Schwestern, von welchen zwei während der Gravidität an akuter lienaler Leukämie erkrankten, von denen die eine starb, während die andere nach Einleitung des Abortes genas. Die dritte Schwester erkrankte nach Eintritt der Periode im dreizehnten Jahre an Leukämie und starb.

Als disponierende Momente sind bekannt nach Mosler ärmliche Verhältnisse, schlechte Nahrung, übermäfsige geistige und körperliche Anstrengung, Kummer und Sorge. Ferner spielen konstitutionelle Lues, Intermittens, bei Frauen gewisse sexuelle Vorgänge, chronischer Darmkatarrh eine Rolle, während in vielen Fällen keine Ursache nachzuweisen ist. Nach Orth kann im Anschlufs an Rachendiphtherie, nach Hinterberger und Fränkel im Anschlufs an Influenza, nach Senator infolge von Blutungen Leukämie auftreten. Steinbrügge hält die Lues, besonders bei den myelogenen und Malaria-Erkrankungen bei den lienalen Formen für ätiologisch wichtig.

Als unmittelbar veranlassende Momente für das Auftreten der Krankheit sind schon von Mosler und besonders in der letzten Zeit von Ebstein, Westphal, Graciani u. v. a. Traumen angeführt worden, welche teils auf die Milzgegend wirkten, teils Erschütterungen des ganzen Körpers, in manchen Fällen auch der Knochen betrafen. Mit Recht weist Ebstein auf die grofse Bedeutung hin, welche der Zusammenhang zwischen Trauma und Entstehung der Leukämie in Rücksicht auf die modernen Unfallversicherungsgesetze besitzt. Über das „Wie“ dieses Zusammenhanges fehlt uns freilich noch jede Kenntnis. Bei der Wichtigkeit dieser Frage seien zwei Beobachtungen unter den sieben erwähnten Patienten der Gerhardt'schen Klinik angeführt, bei welchen Verletzungen in unmittelbarem Zusammenhange mit der Entstehung der Leukämie standen.

Ein 35jähriger Arbeiter, von grofser, kräftiger Statur, war bis vor einem Jahre stets gesund gewesen; zu dieser Zeit fiel er von einer Leiter mit der linken Seite auf einen spitzen Ast. Es entstand nach einigen Tagen an dieser Stelle ein walnufsgrofser harter Knoten, über welchem die Haut blau gefärbt war. Der Knoten schwand allmählich, und es entwickelte sich nach und nach eine beträchtliche Anschwellung des Leibes. Auch die Beine schwollen an. Der Patient magerte seitdem stark ab, litt an Atemnot und Herzklopfen. Bei seiner Aufnahme in die Klinik wies er einen enormen Milztumor auf und eine Leukämie mit starker Milzschwellung.

Eine 57jährige Witwe stiefs, in vollem Wohlsein befindlich, im finstern Keller mit dem Kopfe gegen eine Eisenstange, wobei sie heftig erschrak. Von dieser Zeit an fühlte sie sich matt, konnte zunächst noch ihrer Beschäftigung nachgehen. Später merkte sie, dafs sich in ihrer linken Seite eine Anschwellung vorfand. Auch bei dieser Patientin bestand eine vorwiegend lienale Leukämie.

Die Verschlimmerung einer schon bestehenden Leukämie durch ein Trauma mit rasch zum Tode führenden Verlaufe beschreibt Greiwe.

Das eigentliche Agens der Krankheit ist noch völlig unbekannt, und in Anbetracht der verschiedenartigen ätiologischen Verhältnisse ist es wohl möglich, dass verschiedenartige Noxen die Krankheit bedingen können. Besonders die in letzter Zeit sich mehrenden Berichte über akutes Auftreten und schnellen Verlauf der Leukämie haben an eine infektiöse Ursache dieser Krankheit denken lassen (Ebstein).

Es ist hier eine Beobachtung von Obrastzow anzuführen, welcher einen 17jährigen Schüler an Leukämie behandelte, die in vier Wochen letal endete. Ein Feldscheer, der den Knaben zu pflegen hatte, erkrankte kurze Zeit darauf ebenfalls an Leukämie und starb in drei Wochen.

Lediglich historisches Interesse haben heutzutage die vor ca. 20 Jahren publizierten Befunde über Mikroorganismen als Krankheitserreger der Leukämie. So beschrieb Klebs im Jahre 1880 zuerst Gebilde im Blute Leukämischer, welche er als Monadinen auffafste. Mac Gillavry konstatierte später Mikrokokken in den Leukocyten bei Leukämie. Osterwald fand im Blute gröfsere anscheinend parasitäre Elemente, welche in ihrem Aussehen an amöboide Körperchen erinnerten. Bonardi stellte Kokken im Plasma bei Leukämie fest, und Hinterberger Staphylokokken in Halsdrüsen und Leber eines Leukämischen, ohne jedoch denselben eine ätiologische Bedeutung beizumessen. Auch Roux sowie Camillo Verdelli züchteten Kokken aus dem Blute Leukämischer. Kelsch und Veillard sowie Fermi und Pawlowsky fanden stäbchenförmige Mikroorganismen. Alle diese Befunde aber haben keinerlei ätiologische Bedeutung, da es keinem einzigen der erwähnten Autoren gelungen ist, mit dem von ihm gefundenen Parasiten in einwandsfreier Weise leukämische Erkrankungen zu erzeugen. Vielmehr gewinnt man bei der Durchsicht der einschlägigen Litteratur die Überzeugung, dafs nicht alle Fälle von Leukämie, bei welchen Bakterien im Blute gefunden wurden, wirklich leukämische Erkrankungen waren, dafs vielmehr septische Zustände durch die Verringerung der Zahl der Erythrocyten und gleichzeitig bestehende Leukocytose eine leukämische Beschaffenheit des Blutes vorgetäuscht haben, und das Gleiche gilt von Beobachtungen leukämischer Blutmischung bei Tieren nach Infektion mit verschiedenen Bakterien. Sodann mufs hervorgehoben werden, dafs eine grofse Anzahl von Autoren mit allen möglichen Kulturverfahren keinerlei Bakterien aus dem Blute zu züchten im stande war, z. B. Salander und Hoffsten, ferner Ebstein, H. Müller, Eikenbusch und Laubenburg, Litten, Triconi, welch' letztere aufser dem Blute auch Milzpulpa, Knochen und Saft aus Lymphdrüsen zur Aussaat benutzten.

Wenn somit heute kein Zweifel mehr darüber bestehen kann, dafs es ein spezifisches Bakterium als Erreger der Leukämie nicht giebt, so ist damit noch nicht das letzte Wort über das Verhältnis zwischen Bakterien und Leukämie gesprochen, vielmehr liegt es meines Erachtens durchaus im Bereiche der Möglichkeit, dafs mit dem Fortschreiten der chemischen Forschungen über die Toxine der Bakterien auch die Entstehung der leukämischen Zellwucherung auf Reizwirkung solcher Gifte zurückgeführt werden wird, welche von Bakterien produziert werden, denn wie schon bemerkt wurde, machen besonders die akuten Leukämien oft einen durchaus ähnlichen Eindruck, wie schwere septisch-pyämische Infektionen.

Auch Versuche, die Leukämie durch Überimpfung von Blut und Organteilen auf Tiere zu übertragen, sind bisher völlig negativ ausgefallen, wie zuerst von Mosler mitgeteilt wurde, welcher Hunden leukämisches Blut injicierte, während Bollinger Hunden Saft von frischen leukämischen Milzknoten einspritzte, ohne Leukämie hervorzurufen. Ähnliche negative Resultate hatten Eikenbusch und Nette, welch letzterer neuerdings leukämisches Blut subkutan, intraperitoneal, in die Ohrvenen und Blutbahn von Tieren einführte, ferner Stückchen von leukämischer Milz bei einem Affen und zwei Schweinen intraperitoneal einnähte, ohne jedoch irgendwelche positiven Erfolge zu erzielen.

Eine eigenartige Stellung unter diesen ätiologischen Forschungen nehmen die umfangreichen Untersuchungen von Löwit ein, welche derselbe im Jahre 1900 zusammenfassend in einem gröfseren Werke publiziert hat.

Löwit hat, um in kurzen Worten seine Resultate zusammenzufassen, durch kombinierte Färbemethoden Gebilde in den Leukocyten bei Leukämie dargestellt, welche sich in anderen Leukocyten nicht finden, und welche er daher als spezifisch für Leukämie hält.

Er erklärt diese Gebilde für niederste Lebewesen aus der Klasse der Amöben und unterscheidet eine „Haemamoeba leukaemiae magna“ als Erreger der Myelämie und eine „Haemamoeba leukaemiae parva“ als Parasiten der Lymphämie. Zahlreiche Abbildungen erläutern diese seine Klassifikationen.

Diese Parasiten lassen sich aus leukämischen Organen, selbst nach längerem Liegen und Gefrieren auf Tiere übertragen, indes gelang es Löwit ebensowenig, wie den früher erwähnten Forschern, hiermit bei Tieren eine Leukämie zu erzeugen, vielmehr erklärt Löwit die Infektion als gelungen, wenn beim infizierten Tiere dieselben Gebilde in den Leukocyten auftreten, wie bei den Leukämischen.

Die weitgehenden Konsequenzen, welche Löwit für die ganze Lehre der Leukämie aus seinen Untersuchungen zieht, können hier nicht behandelt werden.

Ebensowenig kann es Zweck dieses Buches sein, in eine Kritik der Details dieser Untersuchungen einzutreten. Es sei daher nur bemerkt, dafs diese Befunde, deren Richtigkeit Löwit auf dem inneren Kongrefs 1900, gegenüber lebhaften Angriffen von seiten Türck's energisch verteidigte, bisher von keiner Seite bestätigt worden sind.

Kottmann, Bard, Rénaut und Biondi den Standpunkt, dafs bei Leukämie das Blut selbst primär erkrankt sei. Von Löwit wurde dieser Standpunkt in eingehendster Weise auf Grund seiner Studien über die normale Blutbildung verteidigt, denn nach Löwit verdanken die roten Blutkörperchen und die farblosen Blutzellen durchaus gesonderten Zellformen, den Erythroblasten und Leukoblasten, ihren Ursprung. Die eine Form geht nie in die andere über. Während nun bei der Leukocytose die mehrkernigen Leukocyten etwa in demselben Verhältnis über die einkernigen prävalieren wie im normalen Blute, finden sich nach Löwit im leukämischen Blute vorwiegend einkernige Zellen, ein Zeichen, dafs bei der letzteren eine Verminderung der Umwandlung einkerniger Formen in mehrkernige stattfindet.

Die Vergröfserung der Milz, des Markes und der Drüsenapparate wird von den meisten Vertretern dieser Anschauung auf eine passive Einschwemmung von Leukocyten und Retention in diesen Organen zurückgeführt.

Nach den neueren Anschauungen von Löwit werden die verschiedenen Formen der Leukämie durch die von ihm gefundenen Amöben (S. 305) charakterisiert, von denen er unentschieden läfst, ob sie im Blute selbst oder in den Organen ihre Ansiedelungsstätte haben.

Die ältere Ansicht von Virchow über die Blutbildung bei Leukämie, welche in einer behinderten Umbildung der weifsen in rote Blutkörperchen bestehen sollte, wurde späterhin besonders von Bisiadecki vertreten, von den meisten jedoch verworfen, dagegen in etwas anderer und, wie mir scheint, recht beachtenswerter Form von Mayet dahin modifiziert, dafs die Leukämie durch eine übermäfsige Bildung von embryonalen Blutkörperchen entstehe, die nur zum Teil sich zur Reife entwickeln. Im Gegensatz zu Bisiadecki jedoch geschieht nach Mayet diese Überproduktion embryonaler Zellen in den blutbereitenden Organen, und einen Übergang von weifsen in rote Blutkörperchen nimmt dieser Autor nicht an. Auch Pawlowsky nimmt einen Übertritt unreifer Leukocyten in das Blut an, indem durch chemotaktische Einflüsse (Bakterien), eine Hyperplasie der Leukocyten in den blutbildenden Organen eintritt, infolge deren dieselben in das Blut übertreten, ehe sie ganz reif sind.

Die Theorie über die Entstehung der leukämischen Blutveränderung durch Proliferation der Zellen im Blute selbst müssen nach den neueren Forschungen verlassen werden, denn, wie schon Flemming nachwies, vermehrt sich im leukämischen Blute nur ein geringer Teil der Zellen durch Mitose, ja es giebt nicht seltene Fälle von Leukämie, bei denen während fortlaufender Untersuchungen nicht einmal solche Kernveränderungen wahrzunehmen sind, die auf eine fortschreitende Reifung der

Zellen hindeuten, geschweige denn, dafs irgendwelche Teilungsvorgänge an den Zellen zu sehen sind.

Dafs in einigen Fällen, wie Benda neuerdings betont, auch reichlichere Vermehrung der Leukocyten im Blute vorkommen können, und dafs man daher nicht jede Zelle, die man im leukämischen Blute trifft, auf ein bestimmtes Organ als Entstehungsort zurückführen kann, halte ich ebenfalls für sicher.

Wenn diese zuletzt erwähnten Anschauungen über das Wesen der Leukämie im allgemeinen keinen Fortschritt in dieser Lehre darstellen und heute zum grofsen Teil als auf falschen Schlüssen basierend angesehen werden müssen, so ist im Gegensatze hierzu ein weiterer Beitrag von E. Neumann (3) aus dem Jahre 1878, als einer der wichtigsten Pfeiler unserer heutigen Anschauungen anzusehen. Neumann wies in dieser Arbeit die Unhaltbarkeit der erwähnten Theorien von Kottmann und Bisiadecki nach und zeigte unter kritischer Besprechung der ganzen Litteratur, dafs es 1. Fälle von rein myelogener Leukämie giebt, dafs 2. kein Fall beobachtet ist, bei dem das Mark normal gefunden wäre, und dafs 3. kein sicherer Fall beobachtet sei, bei dem die Leukämie lediglich aus einer Erkrankung der Milz oder der Drüsen hergeleitet werden könne.

Neumann kam zu dem wichtigen Schlusse, **dafs jede Leukämie myelogenen Ursprungs sei**, er unterschied eine Form der Markerkrankung, bei welcher dasselbe gelb, eiterähnlich aussieht, als „pyoide“ Hyperplasie von einer anderen Form, der „lymphadenoiden“ Hyperplasie, bei welcher das Mark eine mehr graurötliche Farbe und gallertartige Konsistenz zeigt. Diese lymphadenoide Hyperplasie des Markes wurde von Neumann so benannt, weil nach seiner Ansicht hier eine Anhäufung lymphatischer Zellen inmitten eines Retikulum vorhanden ist, die den lymphatischen Geweben an anderen Stellen äquivalent ist. Es beteiligt sich also nach Neumann auch das Knochenmark selbständig an der Produktion der Zellen des sogen. lymphatischen Typus bei denjenigen Fällen von Leukämie, wo dieser Typus im Blute vorzugsweise vermehrt ist, mithin eine „lymphatische“ Leukämie in dem Sinne verschiedener Autoren vorliegt, die diesen Terminus in cytogenetischer Beziehung gleichbedeutend mit „lymphogener“ Leukämie setzen.

Erwähnt sei ferner, dafs Neumann zuerst in dieser Arbeit das Vorkommen von kernhaltigen roten Zellen im Blute bei Leukämie beschrieb und auf den Austritt unfertiger Zellen aus dem Knochenmarke zurückführt.

Diese bemerkenswerte Arbeit von E. Neumann wurde in der Folgezeit nicht nach ihrem ganzen Werte gewürdigt, anscheinend, weil

gerade in dieser Zeit sich das Hauptinteresse dem Studium **der Leukocyten in der Zirkulation** zuwandte und man hier Formen unterscheiden lernte, die eine Erklärung der leukämischen Veränderungen lediglich aus dem Blutbefunde zu ermöglichen schienen.

Diese neue Aera wurde durch Ehrlich inauguriert, welcher durch seine farbenanalytischen Untersuchungsmethoden (1) die Klassifikation der Leukocyten nach dem chemischen Verhalten ihrer Granula resp. des homogenen Protoplasma, sowie nach der Kernstruktur in der oben geschilderten Weise lehrte.

Entsprechend seinen Ansichten über Formen und Eigenschaften der verschiedenen Leukocyten-Arten hat Ehrlich im Verein mit Lazarus im Jahre 1898 den Blutbefund bei Leukämie dahin charakterisiert, dafs er zwei scharf von einander getrennte Gruppen von Leukämie unterscheidet, die eine als „lymphatische" Form oder „Lymphämie", bei der eine einseitige Vermehrung der Lymphocyten im Blute infolge von primärer Erkrankung der Lymphdrüsen vorhanden ist und eine „myelogene" Leukämie oder „Myelämie", bei welcher vorzugsweise granulierte aus dem Mark stammende Zellen, vermischt mit Erythroblasten, vorkommen.

Während die Lymphocyten durch eine passive Einschwemmung in die Zirkulation gelangen, spielt nach Ehrlich bei den myelämischen Formen eine aktive Einwanderung von Markzellen infolge chemotaktischer Wirkungen, ähnlich wie bei der Leukocytose die Hauptrolle. Die Milz kommt nach Ehrlich für die Genese der Leukämie gar nicht in Frage, da sie lediglich in ihren follikulären Apparaten an der Bildung von Leukocyten teilnimmt.

Im Gegensatze zu E. Neumann, dessen eben zitierte Arbeit von Ehrlich und Lazarus (I. Teil) überhaupt nicht erwähnt wird, legen diese letzteren Autoren das Hauptgewicht bei der Diagnose der Leukämie auf den Blutbefund und entscheiden „an gefärbten Trockenpräparaten allein, ohne Zuhilfenahme irgend welcher anderen klinischen Methoden, ob bei einem Patienten eine Leukämie vorhanden ist und ob dieselbe der lymphatischen oder myelogenen Form angehört".

Gegen diese Anschauungen wurden schon nach kurzer Zeit sehr gewichtige Bedenken von Walz und von Pappenheim erhoben, welche unabhängig voneinander und von verschiedenen selbst beobachteten Krankheitsfällen ausgehend, nachwiesen, dafs die scharfe Abtrennung der lymphatischen Form durch Ehrlich sich in praxi nicht durchführen läfst, da es Fälle giebt, bei denen das Blut das typische Bild der lymphatischen Leukämie darbietet, ohne dafs eine nennenswerte

Erkrankung des lymphatischen Systems vorliegt. Ähnliche Beobachtungen wurden von Hirschlaff und Körmöczi mitgeteilt. Ich möchte hinzufügen, daſs auch der weiter unten mitgeteilte und auch von Ehrlich zitierte, sehr chronisch verlaufene Fall der Gerhardt'schen Klinik von Leukämie mit fast ausschlieſslich mononukleären homogenen Zellen bei der Obduktion (Herr Prof. Jürgens) nur geringe Schwellungen des lymphatischen Apparates trotz $4^1/_2$ jährigen Bestehens der Erkrankung zeigte, so daſs auch dieser Fall nicht in die Rubrik der lymphatischen Leukämie paſst, zu der ihn Ehrlich rechnet.

Walz und Pappenheim greifen auf die Lehre von Neumann zurück, daſs in dem Knochenmarke bei Leukämie ein dem lymphatischen gleichwertiges Gewebe angetroffen wird, das dem Marke den lymphadenoiden Charakter verleiht, und betonen, daſs auch nach der heutigen schärferen Charakterisierung der Leukocytenformen, die zur Zeit von Neumann's Arbeit noch nicht möglich war, **die primäre Entstehung der Leukämie in allen, auch den sog. lymphatischen Fällen, auf das Knochenmark zurückzuführen ist.** Beide Autoren kommen zu dem Schlusse, daſs der Name „lymphatische“ Leukämie besser zu ersetzen ist durch „Lymphocyten-Leukämie“, um damit auszudrücken, daſs zwar der Zelltypus „Lymphocyt“ vermehrt ist, thatsächlich aber auch in diesen Fällen eine myelogene Leukämie vorliegt.

Diese kurze Übersicht über diejenigen Arbeiten, welche den wichtigsten Einfluſs auf den Ausbau der Lehre von der Leukämie gehabt haben, ergiebt, daſs auch heute noch keine völlige Übereinstimmung der Auffassungen herrscht, obschon unstreitig ein erheblicher Fortschritt in der Klärung dieser komplizierten Verhältnisse zu verzeichnen ist.

Der Hauptpunkt, um den sich jetzt die Diskussion dreht, liegt unzweifelhaft in der Frage, ob man mit Neumann, Walz und Pappenheim die Leukämie als eine einheitliche Erkrankung auffassen soll, welche stets vom Knochenmarke ausgeht und sich nur durch eine verschieden starke Beteiligung der myeloiden oder lymphatischen Komponente des Markes unterscheidet, oder ob man mit Ehrlich die lymphatische Gruppe der Leukämien als primäre Wucherung des ganzen lymphadenoiden Gewebes (neuerdings rechnen Ehrlich-Pinkus auch Teile des Markgewebes hierzu) der myeloiden Wucherung gegenüberstellen soll. Diese Frage ist nicht nur für die Leukämie, sondern, wie wir sehen werden, auch für die Deutung der sog. pseudoleukämischen Erkrankungen von gröſster Bedeutung.

Einheitliche Auffassung der Leukämie auf Grund der neueren Forschungen über die Entwicklung der Markzellen.

Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dafs diese Frage in ihrem Kernpunkte von der Definition des Begriffes „Lymphocyt“ beherrscht wird, deren Schwierigkeiten schon oben (S. 97) ausführlich erörtert wurden.

Es werden bei der Leukämie als Lymphocyten mononukleäre farblose Zellen von allerverschiedenster Gröfse der Zelle selbst und des Kernes zusammengeworfen, sofern der Zellleib keine Granulation zeigt und sich basophil färbt, es fallen demnach, wie aus allen Beschreibungen von Ehrlich, A. Fränkel u. v. a. hervorgeht, die sämtlichen basophilen Zelltypen meiner Taf. II, Fig. 4 unter den Begriff der Lymphocyten, trotzdem doch, wie uns alle neueren Untersuchungen über diese Formen gelehrt haben, die grofsen Zellen dieser Gruppe von den kleinen Lymphocyten genau ebenso weit entfernt sind, wie von den mehrkernigen neutrophilen Zellen. Niemand vermag an diesen Zellen, wenn sie im Knochenmarke betrachtet werden, zu entscheiden, zu welcher Reifungsstufe sie sich entwickeln werden, und ich habe daher früher vorgeschlagen, sie im Blute als „unreife“ Zellen zu bezeichnen.

Diese Zellen sind aber keineswegs pathologische Produkte des Markes, sondern ebenso sehr autochthone Markzellen, wie die Erythroblasten und granulierten Einkernigen; sie unterscheiden sich bei der Leukämie nur dadurch, dafs sie im Marke bei manchen Formen der Leukämie aufserordentlich prävalieren, mit anderen Worten nicht zur Reife gelangen, dafs sie ferner in grofsem Mafsstabe zur Ausschwemmung in die Blutbahn gelangen, wo sie zum allergröfsten Teile nicht zur Reife gelangen, sondern in ihrem unfertigen Zustande zu Grunde gehen.

Die Hauptschwierigkeit in der Definition dieser Zellen liegt nun darin, dafs gewisse Formen dieser einkernigen Basophilen ganz gleichartig auch im lymphatischen System entstehen, wie besonders aus Benda's Untersuchungen hervorgeht, der die grofse Ähnlichkeit dieser Zellen, sowohl wenn sie im lymphatischen System entstehen, wo er sie „Lymphogonien“ nennt, wie auch im Markgewebe, wo er sie „Myelogonien“ nennt, hervorhebt.

Auch A. Fränkel und die meisten neueren Autoren betonen die grofse Übereinstimmung dieser teils im Lymphsystem, teils im Knochenmarke geborenen Zellen, und A. Fränkel bestätigt durchaus meine frühere Angabe über diese von mir als „unreife“ benannten Zellen,

dafs man ihnen in der Zirkulation nicht ansehen könne, wo sie gebildet sind.

Dabei mufs ich aber betonen, dafs diese Ähnlichkeit unserer basophilen Markzellen mit den Lymphocyten doch nur für die mittelgrofsen und die kleinen Formen zutrifft, dafs aber die ganz grofsen basophilen „Stammzellen“ des Markes sicher nicht im lymphatischen Systeme entstehen, also ihrerseits sicher kein Analogon in den Drüsen haben.

Wie wir nun später sehen werden, kommen auch diese grofsen Formen fast bei jeder sog. lymphatischen Leukämie im Blute zur Beobachtung und zwar oft in einer eigentümlichen Erscheinungsform, die mir früher ziemlich rätselhaft war und erst durch die neueren Färbeverfahren völlig verständlich geworden ist.

Es kommen nämlich bei vielen solcher „lymphatischen“ Leukämien unregelmäfsige, schollige Gebilde von schwach basophiler Färbung und ohne bestimmte Struktur zur Beobachtung, welche sich bei der Färbung nach Ziemann als deutliche, schwach chromatinhaltige Kernsubstanzen erweisen, an denen nur noch hin und wieder ein kleiner Rest basophilen Protoplasma's die Identifizierung mit den grofsen, äufserst fragilen „Stammzellen“ des Markes erlaubt. In jedem, auch dem frischesten Marke finden sich diese Kernmassen, die offenbar bei der Präparation frei geworden sind, wenn man sie nicht für selbständige Gebilde halten will.

Diese grofsen Zellen und ihre Kernreste zeigen bei vielen „lymphatischen“ Leukämien schon intra vitam mit gröfster Deutlichkeit die Erkrankung des Knochenmarkes an.

Wie erwähnt, haben besonders Walz und Pappenheim die Herkunft der mononukleären Zellen aus dem Knochenmarke und damit die myelogene Entstehung der lymphatischen Leukämien im Sinne von Neumann bei einigen Fällen von Leukämie definitiv festgestellt; es ist aber doch die grofse Frage, ob man berechtigt ist, aus histologischen Ahnlichkeiten im Bau der Drüsen mit den lymphadenoiden Zuständen des Markes auf eine wirkliche lymphatische Umwandlung und Thätigkeit des Markes zu schliefsen.

Dieser Auffassung steht meines Erachtens die unwiderlegliche Thatsache entgegen, dafs diese sog. lymphatischen Zellen im normalen Marke sich nicht nur in kleine lymphocytenartige Zellen umwandeln, sondern in der Mehrzahl Zwischenstufen in der Entwickelung der Leukocyten darstellen, die einerseits sich mitotisch vermehren, andererseits durch Aufnahme von Granulis zu sog. Myelocyten ausreifen können.

Will man sie also durchaus als „Lymphocyten“ bezeichnen, so mufs man diesen letzteren Begriff anders als bisher und besonders im strikten Gegensatze zu der Anschauung von Ehrlich als eine „mononukleäre homogene Jugendform der gekörnten Leukocyten“ definieren, denn nichts ist im Mark leichter zu beobachten, als dieser Übergang der basophilen homogenen in die granulierte Form.

Da aber diese Zellen konstante Repräsentanten der kontinuierlichen Entwickelung der Markzellen sind, so müssen sie meines Erachtens auch dann als Markzellen angesehen werden, wenn sie bei pathologischen Proliferationen im Marke prävalieren, und ich halte gerade wegen der Kontinuität dieser Zellentwickelung es nicht für angängig, von einem lymphatischen Gewebe im Knochenmarke zu sprechen, weil ein intermediärer Entwickelungstypus der Markzellen besonders stark vermehrt ist, der Ähnlichkeiten mit den Zellen der Lymphdrüsen besitzt.

Auch die analogen Zellanhäufungen in anderen Organen, welche man bei Leukämie als sog. leukämische Metastasen beobachtet, werden von Walz als lymphadenoide, in den Organen präformierte und bei Leukämie proliferierende Gewebe angesprochen, da sich in diesen Zellanhäufungen ein Retikulum mit eingelagerten Lymphocyten nachweisen läfst.

Nach dieser Anschauung besitzt also nicht nur das Knochenmark, sondern sämtliche Organe und Gewebe des Körpers eine Komponente von retikulärem, dem Drüsengewebe gleichwertigem Gewebe, welches in normalen Verhältnissen nicht in Funktion tritt, aber nach Walz bei der lymphatischen Leukämie die zirkulierenden Lymphocyten abfängt, worauf sich kleine lymphatische Herdchen an allen möglichen Stellen bilden können, die ihrerseits proliferieren und neue Lymphocyten in die Blutbahn schicken können.

Ob sich diese eigenartige histologische Anschauungsweise wird aufrecht erhalten lassen, bleibt dahingestellt. Zunächst scheint es mir noch nicht angängig, aus den bisherigen histologischen Untersuchungen derartige weitgehende Schlüsse abzuleiten, deren Konsequenzen für die Lehre von den Entzündungen und Metastasen sehr eingreifend sein dürften.

Zur Klärung dieser Frage sind unsere bisherigen Kenntnisse über die leukämischen Metastasen oder leukämischen Symptome noch keineswegs ausreichend, denn abgesehen von den sehr sorgfältigen Untersuchungen dieser Produkte durch Benda besitzen wir wenig Material zur Beurteilung dieser Frage, und die Fälle von Benda wiederum gehörten lediglich den akuten Formen an.

Es mufs für die Zukunft durch histologische Untersuchungen der verschiedensten Gewebe ermittelt werden:

1. in welcher Häufigkeit die leukämischen Zellwucherungen vorkommen;
2. ob sie bei chronischen Formen ebenso häufig wie bei akuten vorkommen;
3. ob sie bei lymphoiden Blutbefunden häufiger, als bei gemischtzelligen sind;
4. welche Zellformen sich in den Gewebsmetastasen finden, und
5. wie sich diese Formen zu denen des zirkulierenden Blutes und des Knochenmarkes verhalten.

Bevor über diese wichtigen Punkte ein gröfseres Beobachtungsmaterial vorliegt, halte ich die Frage nach der Histiogenese und Bedeutung der Zellwucherungen in den Organen für noch nicht spruchreif.

Die Auffassung von Walz ist anscheinend besonders dadurch bestärkt worden, dafs das Mark in dem von ihm beschriebenen Falle auffällig viel kleine Lymphocytenformen darbot; es giebt aber Formen der sog. lymphatischen Leukämie, bei denen nur ein minimaler Bruchteil der Lymphocyten der kleinen Form angehört, dagegen jahrelang fast ausschliefslich die gröfseren, unreifen Typen in das Blut gelangen, wie z. B. der Fall von der Gerhardt'schen Klinik beweist. Ferner fand ich bei Untersuchung einer akuten Leukämie das Mark vorzugsweise erfüllt mit denselben gröfseren „lymphatischen" Formen mit schwach färbbarem Kerne, wie sie auch im Blute in der Mehrzahl vorhanden waren, dagegen traten die kleinen Lymphocyten ganz zurück.

Aufserdem fanden sich in diesem Marke grofse Mengen der erwähnten schwach tingiblen Kernmassen, welche auf eine starke Proliferation der ganz grofsen homogenen Markzellen hindeuten, ein Befund, der ebenfalls nicht zu der Auffassung des Markes als eines lymphatischen Gewebes pafst.

Es wird eine wichtige Aufgabe sein, in Zukunft die Zellen des Markes in allen ihren Abstufungen und auch in Bezug auf die Färbbarkeit der Kerne genau zu bestimmen, einstweilen kann man nur konstatieren, dafs bei manchen Leukämien vorzugsweise die Proliferation eines bestimmten Zelltypus des Markes eintritt, die offenbar in den einzelnen Fällen zu verschiedenen Endformen führt (gröfsere basophile Typen und kleine reife Lymphocyten), die uns aber nicht berechtigt, von einer wirklich lymphatischen Umwandlung des Markes zu sprechen.

Nach dieser, auf der Entwickelungsgeschichte der farblosen Mark-

Frist von 13 Tagen unter dem Bilde schwerster, von Tag zu Tag sich verschlimmernder Kachexie mit leukämischem Blutbefunde zu Grunde ging.

Die zweite Patientin war ein 42 jähriges Fräulein, in guten Verhältnissen lebend, sonst stets gesund. Sie bemerkte im Juli 1900 Blutungen am Zahnfleisch und Lockerwerden der Zähne, so dafs sie zum Zahnarzt ging, der ihr in einer Sitzung 14 Zähne zog. Die Blutungen und Mundfäule nahmen nun erst recht zu, und die Kranke kam kurze Zeit darauf mit schwerer Stomatitis und Kiefernekrose ins Krankenhaus, wo ich aus der schweren Prostration, Blutungen im Augenhintergrunde und Milzvergröfserung die Diagnose auf akute Leukämie stellte, die durch den Blutbefund bestätigt wurde. Die Kranke starb nach 14 Tagen.

Auf das Verhalten des Blutes in diesen Fällen werden wir weiterhin zurückkommen.

Kübler beobachtete bei einem vorher gesunden Soldaten das Einsetzen der Erkrankung mit schmierig gelben Belägen am Gaumen und Tonsillen, die zu übelriechenden Massen zerfielen, während gleichzeitig Hämorrhagien an verschiedenen Stellen und multiple Drüsenschwellungen auftraten. Dieser Fall, dessen Blut ich selbst mit beobachtet habe, endete in 10 Tagen tödlich.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, dafs das Auftreten hämorrhagischer Diathesen, das wir im Verlaufe von chronischen Krankheiten zumal bei älteren Personen oft beobachten, stets den Verdacht auf eine derartige schwere Bluterkrankung lenken mufs, wenn es bei Individuen beobachtet wird, bei denen keine offensichtlichen sonstigen Erkrankungen die Hämorrhagien veranlafst haben können und besonders dürfen hiernach skorbutische Erscheinungen in unseren Gegenden nur mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes gedeutet werden.

Die hämorrhagische Diathese äufsert sich ferner schon frühzeitig in Augenhintergrunds-Blutungen, ferner in Blutungen der äufseren Haut, sowie der Schleimhäute des Magens, Darmes, der Blase und äufseren Geschlechtsteile. Vielfach sind diese Blutungen von nekrotischem Gewebszerfall mit Ulcerationen gefolgt, welche sich aufser den erwähnten Ulcerationen der Mundschleimhaut besonders in der Darmschleimhaut finden, wo z. B. in Fall II unserer Beobachtung neben follikulären Schwellungen und Blutungen runde, mit einem Schorf bedeckte und mit hämorrhagischem Wall umgebene Ulcera vorhanden waren.

Die schnell fortschreitende Kachexie bildet ein weiteres Merkmal der akuten Leukämie. Meist besteht dabei Fieber, das einen intermittierenden Charakter zeigen kann, wie das Eiterfieber und es ist bei dem Bestehen starker ulceröser Stomatitis nicht sicher zu sagen, ob das Fieber nicht unabhängig von der Grundkrankheit, wesentlich

durch die schweren nekrotisierenden und ulcerierenden Prozesse bedingt ist.

Es liegt gerade bei diesen Formen sehr nahe, an das zu erinnern, was W. Hunter neuerdings über die Rolle stomatitischer Infektionen bei der Entstehung perniciöser Anämien mitgeteilt hat (vgl. S. 234). Wenn man die Möglichkeit unbedingt zugeben muſs, daſs bei chronischer Stomatitis während längerer Zeit in den Magendarmkanal abgesonderte infektiöse Stoffe einen deletären Einfluſs auf die roten Blutzellen ausüben können, so ergiebt sich die Frage, ob nicht unter Umständen durch das Verschlucken massenhaften infektiösen Materials die schwere Reizung der blutbildenden Organe mit der exzessiven Proliferation der farblosen Zellen sekundär hervorgerufen sein kann. Ähnelt doch, wie mehrfach hervorgehoben, thatsächlich das Krankheitsbild der akuten Leukämie ungemein demjenigen bei schwerer septikopyämischer Infektion.

Drüsenschwellungen und Milzvergröſserung verhalten sich bei der akuten Form ähnlich wie bei der chronischen d. h. sie sind in sehr verschiedenem Maſse ausgesprochen vorhanden. Die äuſseren fühlbaren Drüsen sind meist regionär, besonders am Halse weich geschwollen palpabel, manchmal können diese Schwellungen so gut wie ganz fehlen, doch trifft man bei der Sektion wohl stets diese oder jene Drüsengruppen geschwollen. Die Milz ist stets vergröſsert, jedoch selten in so hohem Grade, wie bei der chronischen Leukämie.

Auf den Blutbefund kommen wir weiterhin zurück.

Die übrigen Symptome sind ungefähr dieselben wie bei der chronischen Form.

Die chronische Leukämie.

Diese in früheren Jahren fast ausschlieſslich beschriebene Form wurde nach den augenfälligsten anatomischen Veränderungen in drei resp. vier Gruppen eingeteilt und zwar 1. als lienale, 2. als lymphatische, 3. als medulläre und 4. als gemischte Form unterschieden, je nachdem Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark oder alle drei Systeme gemeinsam erkrankt erschienen.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von den Veränderungen der blutbildenden Organe bei der Leukämie sind diese Unterscheidungen in besondere Formen hinfällig geworden, wir können heute die Leukämie einheitlicher und damit um vieles einfacher auffassen, denn wie wir sahen, steht die Erkrankung des Knochenmarkes im Mittelpunkte aller dieser Formen, die jeweilige Zellproliferation des Markes ist das Ausschlaggebende in den morphologischen Erscheinungen der vermehrten Leukocyten des Blutes, und es ist nicht angängig, aus der stärkeren Beteiligung der Milz und des lymphatischen Apparates eine besondere Form der Leukämie zu konstruieren.

Man wird daher für klinische Zwecke zur kurzen Charakterisie-

rung einer solchen Krankheit zweckmäſsig von „Leukämie mit starker Beteiligung der Milz“ oder „der Lymphdrüsen“ sprechen, je nachdem diese Organe besonders vergröſsert erscheinen, im übrigen aber sind Milzschwellungen die konstantesten Symptome jeder Leukämie, und auch Drüsen- resp. Follikel-Schwellungen dürften ebenfalls wohl selten gänzlich vermiſst werden.

Die chronische Leukämie entwickelt sich meist schleichend und äuſsert sich in zunehmender Abmagerung des Fettpolsters und weiterhin der Muskulatur, verbunden mit zunehmender geistiger und körperlicher Schlaffheit, leichter Ermüdung und Kraftlosigkeit. Eine besondere Blässe der Haut ist dabei in vielen, selbst vorgeschrittenen Fällen nicht vorhanden, weil der einzelne Blutstropfen trotz der Vermehrung der farblosen Zellen sehr lange eine gute Rotfärbung behalten kann.

In anderen Fällen dagegen, wie z. B. nach den erwähnten Verletzungen können die Krankheitserscheinungen sich ziemlich schnell ausbilden, ohne daſs damit der rapide Verlauf der akuten Formen eingeleitet würde, vielmehr kann trotz dieser schnellen Entwickelung die Krankheit sich über Jahre ausdehnen.

Von den Allgemeinerscheinungen ist auch bei der chronischen Leukämie **die Neigung zu Blutungen** besonders auffällig und Mosler konnte in 64 von 81 Fällen eigener und fremder Beobachtung das Auftreten von Hämorrhagien feststellen, die teils frei nach auſsen, teils in die inneren Höhlen hinein stattfanden. 35 mal wurden beobachtet Blutungen aus der Nase, 13 mal aus dem Darmkanal, 11 mal in das Hautgewebe, 8 mal aus dem Zahnfleische, 6 mal aus Hämorrhoiden, 5 mal in das Peri- und Endocard, ferner aus dem Magen und den Lungen, aus dem Uterus, den Harnwegen, endlich in das Gehirn, die Konjunktiven, die Milz, Nieren und Peritoneum.

Es zeigt sich also hier, wie bei den akuten Leukämien, daſs das Auftreten hämorrhagischer Diathesen unter allen Umständen eine Untersuchung des Blutes selbst erforderlich macht; denn es braucht nicht näher erörtert zu werden, wie folgenschwer es ist, wenn als Grund für das Auftreten von solchen Blutungen eine Leukämie nachgewiesen wird, und es ist auf der andern Seite die Blutuntersuchung selbst für diese Zwecke so ungemein einfach, daſs man in derartigen Fällen niemals darauf verzichten sollte (s. weiterhin das bezüglich der Diagnose Gesagte).

Nach Benda ist ein Teil dieser Blutungen auf lymphomatöse Durchwucherung der Blutgefäſse zurückzuführen, die teils zu Thrombosierung, teils zu Ruptur der Gefäſse führen kann.

Von sonstigen Allgemeinerscheinungen ist das Fieber zu erwähnen, welches auch bei chronischen Leukämien häufig periodenweise auftritt und zum Teil auf komplizierende Erkrankungen verschiedener Organe zurückgeführt werden kann, zum Teil aber in seiner Entstehung dunkel ist.

Das Auftreten von **Albuminurie** gehört ebenfalls hierher. Nicht selten treten Eiweifsausscheidungen im Urin auf, ohne dafs sonstige Erscheinungen einer Nephritis vorhanden wären, und zwar treten diese Albuminurien besonders zu Zeiten fieberhafter Temperatursteigerungen auf, sie können aber auch bei ganz fieberlosem Verlaufe dauernd vorhanden sein.

Nach vielfachen eigenen Beobachtungen scheinen diese Albuminurien mit dem Eintreten stärkerer allgemeiner Kachexie einzusetzen, sie schwinden sehr selten wieder für längere Zeit und sind daher stets als eine prognostisch ungünstige Complikation anzusehen.

Ebenso verhält es sich mit den **Oedemen,** die hier wie bei anderen Krankheiten als Zeichen progredienter Kachexie aufzufassen sind.

Von lokalen Symptomen pflegt die **Milzschwellung** sich zuerst durch Druck auf den Magen und die Gedärme bemerkbar zu machen; die Kranken fühlen selbst den derben Tumor in ihrem Abdomen und machen häufig selbst den Arzt darauf aufmerksam.

Die Milztumoren können kolossale Dimensionen annehmen und sich über die ganzen Därme bis zur Spina ilei dextra hinüberlagern und können dann manchmal ovariale und sonstige Tumoren vortäuschen. Herr Geheimrat Gerhardt pflegte in seiner Vorlesung einen Fall seiner Beobachtung zu erwähnen, bei dem sich ein vermeintliches perityphlitisches Exsudat als Spitze eines leukämischen Milztumors entpuppte.

Aufser dem Drucke auf die Unterleibsorgane werden auch schmerzhafte Erektionen des Penis auf venöse Stauungen in den corporis cavernosis durch Druck auf die v. cava inferior zurückgeführt.

Die Milz fühlt sich meist auffällig derb an.

Lymphdrüsenschwellungen sind in den meisten Fällen in verschiedenen Regionen nachweisbar, ebenso Schwellungen der verschiedenen follikulären Apparate. In manchen Fällen stehen diese Schwellungen durch ihren Umfang und Verbreitung im Vordergrunde des klinischen Bildes. Die Konsistenz der Drüsen ist verschieden, sie bleiben stets intrakapsulär und bilden wohl manchmal grofse Konglomerate verschieden grofser Knoten, greifen jedoch nie auf das umgebende Gewebe über. Sie haben weder eine Tendenz zur Vereiterung noch zur Verkäsung.

Metastatische leukämische Knoten und Infiltrationen können in den verschiedensten Organen auftreten und zu so mannigfachen Störungen in der Funktion der Organe führen, dafs hier nicht auf die Einzelheiten aller dieser klinischen Erscheinungen eingegangen werden kann, zumal sich dieselben meist unschwer von Druck- und Reizwirkungen der leukämischen Neubildungen ableiten lassen.

Am **Nervensystem** sind bei Leukämischen seit lange Blutungen in die Substanz des Gehirns als nicht seltene Erscheinungen beobachtet worden, die in verschiedenen Provinzen entstehen und die gewöhnlichen Symptome der Hirnblutungen, Hemiplegie, Sprachstörungen etc. hervorrufen können.

Kast beobachtete Bulbärsymptome bei einem Leukämischen, die auf nachgewiesenen anatomischen Veränderungen der Kerne in der Medulla oblongata beruhten. Eisenlohr und Müller fanden ebenfalls bulbäre Symptome, die aber auf peripherischer Erkrankung des Facialis und Hypoglossus beruhten, in deren Stämmen Blutextravasate mit degenerativen Veränderungen nachweisbar waren.

Eichhorst beschreibt einen Fall, bei dem peridurale leukämische Infiltrationen im Wirbelkanal mit Druckerscheinungen auf das Rückenmark bestanden. Im Rückenmark selbst fand Nonne Degenerationsherde und Sklerosierungen in den Goll'schen und Burdach'schen Strängen. Bloch und Hirschfeld fanden leukämische Infiltrationen im Rückenmark, wahrscheinlich im Zusammenhange mit Gefäfserkrankungen.

Im Auge finden sich häufig schon frühzeitig Veränderungen an der Retina, bestehend in Blutungen, ferner in gelbweifsen Flecken, die teils flächenhaft, teils längs der Gefäfse in streifiger Form auftreten.

Von seiten des **Gehörorgans** tritt nach Schwabach sehr häufig, d. h. ca. bei einem Drittel der Fälle, eine rasch zunehmende Schwerhörigkeit auf, zu der sich weiterhin Schwindelanfälle gesellen, worauf sich schliefslich das volle Bild des Menière'schen Symptomenkomplexes entwickeln kann.

Diese Erscheinungen beruhen auf Blutungen und Leukocytenanhäufungen in den Markräumen des Felsenbeins und in anderen Teilen des Gehörorgans. Nach Schwabach treten diese leukämischen Veränderungen auch bei solchen Menschen ein, welche völlig intakte Gehörorgane besitzen.

Am **Respirationsapparate** fällt bei vielen Leukämischen eine Kurzatmigkeit auf, die besonders bei allen körperlichen Anstrengungen auftritt. Aufser den erwähnten Blutungen aus der Schleimhaut der

Respirationswege sind katarrhalische Erscheinungen als häufige Symptome zu erwähnen.

Drüsentumoren können die grofsen Luftwege komprimieren, leukämische Metastasen können ebenfalls vom Nasenrachenraum und dem Kehlkopfe aus durch ihre Ausbreitung Stenosen und Dyspnoë hervorrufen. Leukämische Pleuritiden sind relativ häufig und zeichnen sich durch den Blutgehalt der Exsudate aus.

Am **Digestionsapparate** sind aufser den Stomatitiden und Blutungen Appetitlosigkeit und dyspeptische Beschwerden gewöhnliche Erscheinungen bei Leukämien, doch habe ich andererseits verschiedene chronische Fälle gesehen, deren Nahrungsaufnahme und Verdauung eine durchaus normale war, und auch die gleich zu erwähnenden Beobachtungen über den Stoffwechsel dieser Kranken stimmen hiermit überein.

Die Leber ist häufig Sitz leukämischer Metastasen, die zu Vergröfserungen des Organs und Stauungen im Gebiete des Pfortader-, wie auch des Gallengangssystems führen können, so dafs unter Umständen Ascites und Icterus auftreten.

Am **Herzen** und zwar sowohl am Myocard, wie Endo- und Pericard können leukämische Metastasen vorkommen, wie z. B. die sehr schöne Abbildung von Seelig zeigt, ebenso treten hier Blutungen auf, doch sind naturgemäfs die klinischen Erscheinungen dieser anatomischen Veränderungen sehr unsicher.

An der **äufseren Haut** kommen aufser Blutungen im Verlaufe der chronischen Leukämie nicht selten Veränderungen vor, welche sich nach Pinkus in manchen Fällen lediglich in einem heftigen Juckreiz der auffällig trockenen Haut äufsern, wozu sich eine Urticaria papulosa und vesiculosa gesellen kann. Hartnäckige und weit verbreitete Akne habe ich in einem Falle beobachtet. Lymphombildungen der Haut kommen als kleinere und gröfsere Knoten an allen möglichen Stellen z. B. auch im Gesichte vor und können zu einer hochgradigen Entstellung des Äufseren dieser Kranken führen (Pinkus, Nékam). Nach diesen Autoren wachsen die Hauttumoren langsam und zeigen wenig Neigung zum Zerfall.

Eine besondere Form der leukämischen Hauterkrankung ist seit Kaposi als Lymphodermia perniciosa bekannt. Sie äufsert sich in Rötung und stark juckender Schwellung der Haut und bildet nach Pinkus ein Vorläuferstadium der „lymphatischen" Leukämie.

Als **Komplikationen** treten Entzündungen der serösen Häute, besonders der Pleuren nicht selten auf, sie sind meist durch eine auffällige hämorrhagische Beschaffenheit des Exsudates charakterisiert, und es kann aus einer derartigen Punktionsflüssigkeit der Ver-

dacht auf Leukämie geschöpft werden, wenn maligne Tumoren auszuschliefsen sind, da tuberkulöse Exsudate, die ferner in Frage kämen, meist nicht so stark bluthaltig sind.

Über den **Stoffwechsel** bei Leukämie liegen ältere Untersuchungen von Pettenkofer und Voit vor, welche bei Bestimmung der O-Aufnahme und CO_2-Abgabe keine nennenswerte Veränderung gegenüber dem Verhalten gesunder Menschen fanden, so dafs sich hieraus ergab, dafs trotz enormer Zunahme der Leukocyten im Blute die Leukämischen ebensoviel Sauerstoff zu binden vermochten wie Gesunde.

Der **Stickstoff-Umsatz** der Leukämischen zeigt ein wechselndes Verhalten, je nachdem die Krankheit z. B. in den akuten Fällen und auch periodenweise während des chronischen Verlaufes mit starker allgemeiner Konsumption einhergeht, oder Zeiten des Stillstandes und der Besserung eintreten.

Nach Magnus-Levy treten bei den akuten Formen zum Teil hohe Urinmengen mit starker N-Ausscheidung auf, so dafs N-Verluste bis zu 21 g pro die beobachtet wurden. Bei chronischer Leukämie kann die N-Einfuhr und -Ausfuhr zeitweise gleich sein, dagegen treten manchmal gegen Ende des Lebens starke N-Verluste auf.

Ähnliche Beobachtungen teilt auch v. Noorden mit.

v. Stejskal und Erben fanden, dafs bei lymphatischer Leukämie ein bedeutender Eiweifsansatz zu erzielen ist, dafs dagegen bei lienalen Formen eher eine Abschmelzung eintritt, indes können diese Angaben keineswegs Anspruch auf allgemeine Giltigkeit erheben, da nach allen sonstigen Erfahrungen der N-Umsatz nicht von der Morphologie der Zellen, sondern von der Art des Verlaufes der Krankheit abhängt. Gerade die mit rapidem N-Verluste einhergehenden akuten Leukämien zeigen ja zumeist den „lymphoiden“ Typus.

Man wird deshalb schliefsen dürfen, dafs bei allen Formen von Leukämie protoplasmazerstörende Stoffe vorhanden sind, welche bei chronischen Leukämien häufig durch längere Perioden nicht in Wirksamkeit treten, zu andern Zeiten jedoch sich in gesteigertem Stoffzerfall dokumentieren und bei den akuten Formen die intensivste, oft durch keine Remission unterbrochene Wirksamkeit entfalten.

Die Harnsäureausscheidung hat die besondere Aufmerksamkeit der Autoren schon seit längerer Zeit erregt, nachdem zuerst von Virchow das Vorkommen abnorm grofser $\overline{U}$-Mengen bei Leukämie nachgewiesen war. Die ältere Litteratur hierüber findet sich bei v. Noorden, neuere Untersuchungen sind besonders von Ebstein, Mathes, Stüve, Taylor und Magnus-Levy mitgeteilt worden.

Dieser letztere untersuchte eine grofse Zahl der von A. Fraenkel beschriebenen akuten Leukämien und fand gerade bei diesen Fällen zum Teil enorme Werte, in einem Falle 12 gr Ū in 40 Stunden. Ebstein und Stricker fanden Werte von 5 gr pro die.

Magnus-Levy betont jedoch ausdrücklich, dafs die hohen Ū-Werte keine Charakteristika für akute Leukämie seien, bei Pseudoleukämie fand er meist kleine Ū-Werte.

Befunde von Xanthin und Hypoxanthin im Urin Leukämischer sind schon von Mosler, Scherer, Salkowski, Nencki und Siber u. a. nach v. Noorden gefunden worden. Magnus-Levy fand ebenfalls die Ausscheidung der Alloxurkörper bei akuten Leukämien gesteigert und bezieht diese Werte, ebenso wie die erhöhten Ū-Werte sowohl auf eine vermehrte vitale Energie der in erhöhtem Mafse funktionierenden Zellen, als auch auf ein vermehrtes Absterben der Zellen.

Ferner fand dieser Autor ebenso wie Kolisch und Stejskal, Ebstein, Fleischer, Penzold, Taylor bei akuter Leukämie enorme Phosphorsäureausscheidung, die wahrscheinlich ebenso wie die Harnsäure aus Nukleïnsubstanz stammt.

Ameisensäure und Essigsäure wies Salkowski nach.

Ein interessanter Befund bei „Lymphocyten"-Leukämie ist von Askanazy mitgeteilt worden, welcher im Urin eine Albumose, den sogenannten Bence-Jones'schen Körper fand. Da sich dieser Körper bei sonstigen Untersuchungen dann gefunden hat, wenn Geschwulstbildungen des Knochenmarkes vorlagen, so wird es für die Folge von Interesse sein, zu sehen, ob das Auftreten dieses Stoffes bei stärkerer Proliferation der einkernigen ungranulierten Formen des Markes gegenüber der gemischtzelligen Proliferation ein häufiges ist.

Der Blutbefund.

Das Blut als Ganzes. Die Farbe desselben erscheint bei vorgeschrittenen Fällen von Leukämie auffällig blafs, manchmal lehmfarben, ähnelt in anderen Fällen einem Schokoladengemisch mit Rahm und hat in den stärksten Fällen fast milchartiges Aussehen.

Beim Gerinnen im Glase setzt sich am Boden eine mehr oder weniger hohe Schicht von roten Blutkörperchen ab, über diesen eine so beträchtliche, grauweifse, aus Leukocyten und Fibrin bestehende Schicht, dafs die Diagnose häufig schon makroskopisch zu stellen ist, und zu oberst das zumeist sehr helle Serum. In der Leiche scheiden sich beim Gerinnen des Blutes ebenfalls die roten Coagula der Erythrocyten und die eiterähnlichen Gerinnsel der Leukocyten besonders in der Vena pulmonalis und anderen gröfseren Venen voneinander ab,

sodafs man beim Öffnen eines mit derartigen Gerinnseln gefüllten Gefäfses zunächst den Eindruck eines Abszesses haben kann.

Die Gerinnung des Blutes erfolgt bei Leukämie beträchtlich langsamer als in der Norm, und gerade aus diesem Grunde tritt die Scheidung der Leukocyten von den Erythrocyten hierbei in der erwähnten charakteristischen Weise ein. In sehr vorgeschrittenen Fällen kann die Gerinnbarkeit des Blutes fast aufgehoben sein, und man findet alsdann wenig konsistente Koagulationen, welche an Himbeergelee erinnern.

Das Blut hat beim Befühlen eine eigentümlich klebrige Beschaffenheit infolge der Vermehrung der Leukocyten.

Das spezifische Gewicht ist in ausgesprochenen Fällen herabgesetzt und kann sehr niedrige Werte, bis 1036 zeigen.

Der Wassergehalt des Blutes ist vermehrt und schwankt nach Mosler zwischen 815,8 und 881,0$^0/_{00}$.

Im Blutserum fand Taylor bei mehreren Fällen normalen Eiweifsgehalt. Bei eigenen Untersuchungen fand ich spezif. Gewicht von 1029—1023.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist in geringerem oder stärkerem Grade, falls keine zur Bluteindickung führenden Komplikationen vorliegen, stets herabgesetzt — derartig, dafs mit der Zunahme der Zahl der Leukocyten eine Abnahme der roten eintritt und umgekehrt, doch giebt es auch Ausnahmen hiervon, und in manchen Fällen schnell fortschreitender Leukocytenvermehrung können die Zahlen der roten Blutkörperchen sich lange Zeit hindurch auf leicht herabgesetzten Werten halten.

Der Hb-Gehalt ist entsprechend der Zahl der roten Blutkörperchen vermindert, doch müssen die bezüglichen Angaben in der Litteratur mit Vorsicht aufgenommen werden, da die kolorimetrischen Untersuchungen beim leukämischen Blute auf grofse Schwierigkeiten stofsen wegen der durch die massenhaften Leukocyten getrübten Beschaffenheit der Blutlösungen.

Wichtiger sind die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen, und zwar in erster Linie das Auftreten der kernhaltigen Formen, welche im Leichenblut zuerst von Klebs, Erb, Böttcher, v. Recklinghausen, im lebenden Blute zuerst von E. Neumann gesehen wurden. Diese kernhaltigen Formen gehören durchgehends zum Typus der Normoblasten. Sie werden nach Neumann lediglich als Ausdruck der Steigerung des Markes aufgefafst.

Bemerkenswert ist, dafs die Veränderungen der roten Blutkörperchen, wie Mikro- und Makrocytose, sowie besonders das Auf-

treten von Poikilocyten keineswegs zu den gewöhnlichen Befunden gehören und auch da, wo sie beobachtet werden, wohl nur selten zu so ausgeprägten Zuständen führen, wie man sie bei der perniciösen Anämie beobachtet, dagegen habe ich körnige Degenerationen häufig an den Erythrocyten des leukämischen Blutes gefunden.

Über ein schubweises Auftreten von Mikrocyten bei gleichzeitiger Besserung der leukämischen Erscheinungen berichtet Heuck.

Die Leukocyten des leukämischen Blutes setzen sich zusammen

1. aus den normalen Typen,

2. aus pathologischen Formen,

für diese letzteren wiederum finden sich die physiologischen Typen in den Zellen des gesunden Knochenmarkes, denn es kommt keine Zelle im leukämischen Blute zur Beobachtung, welche sich nicht im gesunden Marke als Vorstufe der reifen Leukocyten des Blutes fände.

Wenn wir also diese Gruppe 2 der Blutleukocyten als pathologisch bezeichnen, so bedeutet dies eben nur, daſs sie für das cirkulierende Blut pathologisch sind, da sie sich im gesunden Blute garnicht und auch im leukocytotischen Blute nur ausnahmsweise und in einem geringen Prozentsatze finden.

In welchem Verhältnisse die pathologischen gegenüber den normalen Zellen des Blutes vertreten sind, hängt von unbekannten Faktoren ab, oft wechselt das Blutbild bei einem und demselben Kranken derartig, daſs zeitweise die normalen polynukleären Formen prävalieren, zeitweise wieder die pathologischen in der Mehrzahl sind, es müssen also zeitweise, vielleicht infolge einer Besserung des ganzen Befindens Bedingungen eintreten, die eine vermehrte Reifung der Einkernigen begünstigen.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei der Leukämie in weiten Grenzen, von einigen Zehntausend bis zu mehreren Hunderttausend. Aber abgesehen von diesen letzteren Zahlen, die bei Leukocytose nicht vorkommen, sind die absoluten Zahlen nicht ohne weiteres entscheidend für die Diagnose, vielmehr ist als das Ausschlaggebende immer die Morphologie der Zellen anzusehen.

Noch weniger beweisend für die Diagnose ist die Verhältniszahl der weiſsen zu den roten Zellen, die anstatt der normalen Werte von 1:500—1:600 auf 1:10, 1:3, ja auf 1:1 und darunter fallen kann.

Diese Zahl zeigt nicht die Diagnose an, denn bei schwerer Zerstörung roter und starker Vermehrung weiſser Zellen, z. B. bei Hämoglobinurien, können ähnliche Verhältnisse wie bei Leukämie entstehen,

dagegen zeigt eine Verhältniszahl von 1:3 oder 1:1 die Schwere der Erkrankung an, da sie die mehr oder minder starke Überwucherung der Erythrocyten durch die leukämische Proliferation ausdrückt.

Die Formen der Leukocyten des leukämischen Blutes können sein:

1. Sehr grofse, äufserst zarte Zellen mit homogenem Leibe und grofsem, schwach färbbarem, häufig auch isoliert vorkommendem Kerne.
2. Mittelgrofse einkernige Zellen mit intensiv färbbarem Kerne und basophilem homogenem Leibe.
3. Dieselben Zellen mit beginnender feiner Granulation. (Übergangsformen der Markzellen.)
4. Einkernige neutrophil, eosinophil, seltener basophil granulierte Zellen.

Wir erkennen in all' diesen Zellen mit gröfster Deutlichkeit die normalen Entwickelungstypen des Markes wieder, wie eine Vergleichung der Zellformen auf Taf. II mit den Zellen auf Taf. IV ergiebt.

5. Hierzu kommen dann Zellen von normalem Typus, die teils aus dem Marke und teils aus dem lymphatischen Apparate stammen.

Der Blutbefund bei chronischer Leukämie ist kein konstanter, im Gegenteil findet man bei jedem neuen Falle überraschende Eigentümlichkeiten, so dafs jeder Einzelfall gleichsam eine Klasse für sich bildet.

Diese Eigentümlichkeiten ändern aber an der Thatsache nichts, dafs in erster Linie die Markzellen an der Vermehrung der Leukocyten beteiligt sind, vielmehr sind es nur einzelne Formen derselben, die in jedem Falle in verschiedener Weise vertreten sind, und es liegt daher nicht der geringste Grund vor, die einheitliche Auffassung des Blutbefundes durch Einteilung in Unterabteilungen zu komplizieren.

Der häufigste Befund ist, dafs neben normalen mehrkernigen Leukocyten zahlreiche Myelocyten und einkernige Eosinophile, ferner kleine Lymphocyten und gröfsere Formen der viel diskutierten einkernigen basophilen Gattung vorhanden sind, daneben dann spärliche ganz grofse einkernige Formen und Erythroblasten.

Dieser häufigste Blutbefund wird — wie erwähnt — von vielen als „myelämischer" dem „lymphatischen" gegenübergestellt. Nach den obigen Auseinandersetzungen können wir diese Benennung nicht als zutreffend ansehen, da auch die sog. lymphatische Form myelogenen Ursprungs ist, und da aufserdem in der Mehrzahl der Fälle eine unbestimmte Quote der kleinen und mittelgrofsen Einkernigen auf die hyperplastischen Drüsen zurückzuführen ist.

Tafel IV.

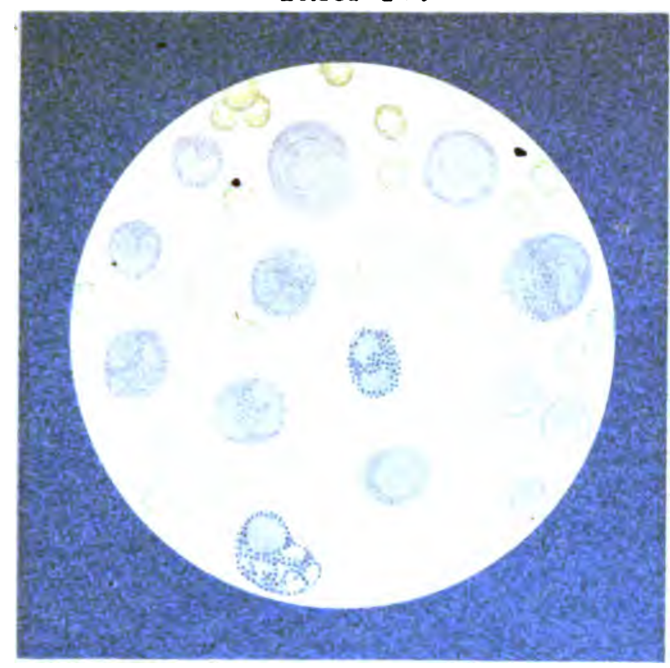


Fig. 1.
Frisches Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.

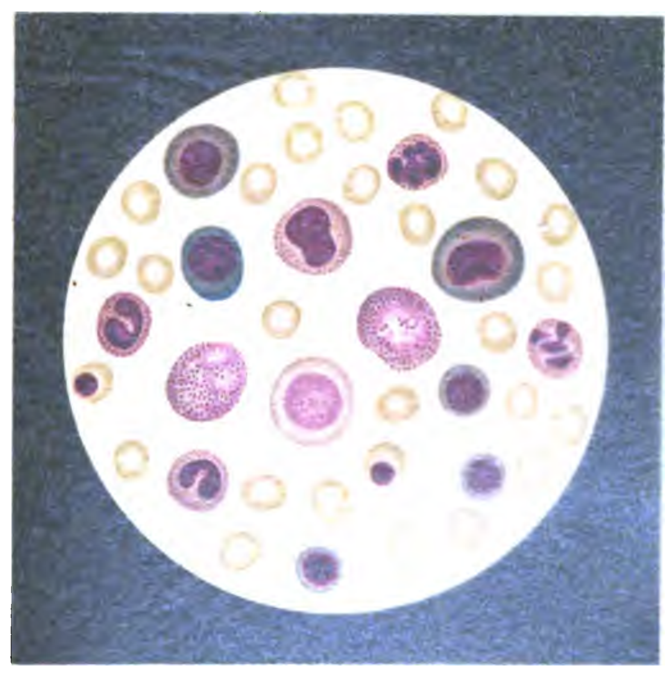


Fig. 2.
Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.
(Färbung: Ziemann — Romanowsky.)

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.

... Verhältniszahl von 1:3 oder 1:1 die Schw... der Erkrankung ..., da sie die mehr oder minder starke Ü... Wucherung der Erythrocyten durch die leukämische Proliferation ausdr...

Die Formen der Leukocyten des leukämischen Blutes können ...

1. ... zarte Zellen mit homogenem L... und großem, schwach färbbarem, häufig auch isoliert ... Kerne.
2. Mittelgroße einkernige Zellen mit intensiv färbbar... Kerne und basophilem homogenem Leibe.
3. Dieselben Zellen mit beginnender feiner Granulation. (Übergangsformen der Markzellen.)
4. Einkernige neutrophil, eosinophil, seltener basophil granulierte Zellen.

Wir erkennen in all diesen Zellen mit größter Deutlichkeit die normalen E... Wucherungstypen des Markes wieder, wie eine Vergleichung der Zellformen auf Ta... mit den Zellen auf Taf. IX ergiebt.

5. Hierzu kommen dann Zellen von normalem Typus, die t... aus dem Marke und teils aus dem lymphatischen Appar... stammen.

Der Blutbefund bei chronischer Leukämie ist kein konstant..., im Gegenteil findet man bei jedem neuen Falle überraschende Eigentümlichkeiten, so dass jeder Einzelfall gleichsam eine Klasse für sich bildet.

Diese Eigentümlichkeiten ändern aber an der Thatsache nichts, dafs in erster Linie die Markzellen an der Vermehrung der Leuk... cyten beteiligt sind, vielmehr sind es nur einzelne Formen derselben, die in jedem Falle in verschiedener Weise vertreten sind, und es liegt daher nicht der geringste Grund vor, die einheitliche Auffassung d... Blutbefundes durch Einteilung in Unterabteilungen zu komplizieren.

Der häufigste Befund ist, dafs neben normalen mehrkernigen Leuk... cyten zahlreiche Myelocyten und einkernige Eosinophile, fe... kleine Lymphocyten und gröfsere Formen der viel diskutierten ... kernigen basophilen Gattung vorhanden sind, daneben dann spä... ganz grofse einkernige Formen und Erythroblasten.

Dieser häufigste Blutbefund wird — wie erwähnt — von vi... als „myelämischer" dem „lymphatischen" gegenübergestellt. N... den obigen Auseinandersetzungen können wir diese Benennung nicht zutreffend ansehen, da auch die sog. lymphatische Form myelo... Ursprungs ist, und da außerdem in der Mehrzahl der Fälle eine ... gesammte Quote der kleinen und mittelgroßen Einkernigen au... lymphatischen Drüsen zurückzuführen ist.

Tafel IV.

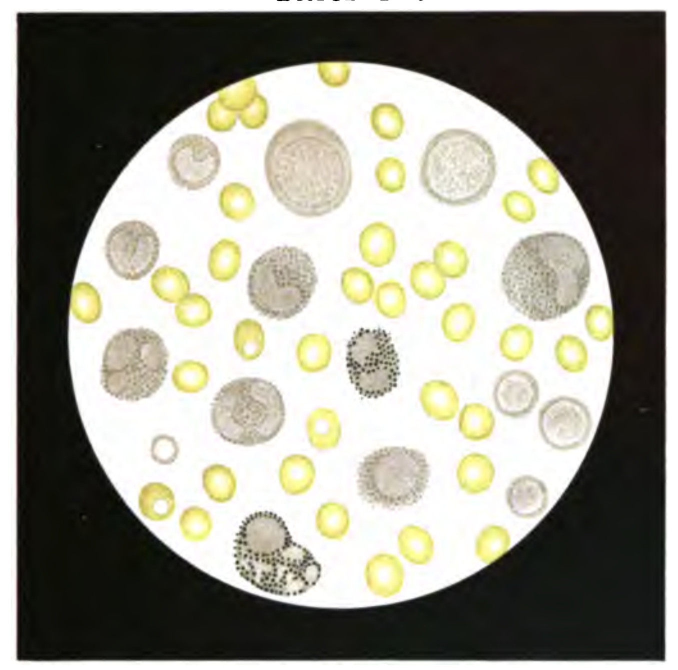


Fig. 1.

Frisches Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.



Fig. 2.

Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.
(Färbung: Ziemann — Romanowski.)

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.

jed
sch
nac
die
des
Fal
dafs

die
hat,
dem

welc
Blut
als
aus

kämi
doch
Beob
z. B.
von
zufüg

Teile
eine
zweit
zur
neues
schie
ersch

als

Da also jede Leukämie myelogener Herkunft und demnach auch jedes leukämische Blut „myelämisch“ ist, so kann man die Unterscheidung der Blutbefunde nicht nach der Histogenese, sondern nur nach den allgemeinen morphologischen Erscheinungen der Zellen treffen, die in dem einen Falle eine bunte Mischung von allen möglichen Typen des Markes mit den Zellen der Lymphdrüsen zeigen, während im anderen Falle die einkernigen kleinen und grofsen Formen derartig prävalieren, dafs das Blutbild viel einförmiger erscheint.

Ich komme daher für die erste Form zu derselben Bezeichnung, die auch Pappenhein aus ähnlichen Erwägungen heraus vorgeschlagen hat, die sich lediglich auf den Polymorphismus bezieht und unterscheide demnach nach dem Blutbefunde:

1. **die gemischtzellige Leukämie** und
2. **die lymphoide Leukämie,**

welch' letztere alle die Fälle umfafst, in denen die Einkernigen das Blutbild beherrschen, die zum Teil aus dem Marke stammen und daher als lymphocytenähnliche Zellen bezeichnet werden müssen, zum Teil aus dem lymphatischen Apparate selbst abzuleiten sind.

Der lymphoide Blutbefund kommt bei den chronischen Leukämien anscheinend seltener vor, als der gemischtzellige, indes liegt doch aus der neueren Litteratur eine nicht geringe Zahl von solchen Beobachtungen vor, welche mit Sicherheit hierher zu rechnen sind, wie z. B. die Fälle von Pappenheim, Körmöczi, Walz und auch wohl von Hirschlaff, wozu ich vier weitere Fälle eigener Beobachtung hinzufügen kann.

Diese Fälle unterscheiden sich anatomisch dadurch, dafs in einem Teile und zwar in der Mehrzahl neben der Knochenmarkserkrankung eine multiple Lymphdrüsenschwellung vorhanden ist, während bei einem zweiten kleineren Teile lediglich das Mark erkrankt ist und die Drüsen nur wenig affiziert sind. Diese letzteren Fälle gerade sind es, die in neuester Zeit die Ehrlich'sche Anschauung von dem prinzipiellen Unterschiede der „lymphatischen“ Leukämie gegenüber der „myelogenen“ erschüttert haben.

Die Blutbefunde selbst zeigen das Gemeinsame, dafs die überwiegende Mehrzahl der Zellen aus einkernigen Formen besteht, so dafs diese meist über 90 $^0/_0$ der Gesamtzahl ausmachen.

Im einzelnen unterscheiden sich aber diese Befunde dadurch, dafs in einem Falle vorzugsweise die kleinen Lymphocyten von der Gröfse eines Erythrocyten vorkommen, in einem zweiten Falle dagegen die gröfseren Typen der Übergangsformen mit basophilem homogenem Zellleibe, und in einem dritten Falle wiederum die ganz grofsen,

äufserst zarten Formen auftreten, welche häufig im Blute zum Teil nicht mehr als intakte Zellen zu sehen sind, sondern nur noch als grofse schollige Kernmassen durch Vergleichung mit intakten Exemplaren diagnostiziert werden können.

Der häufigste Befund ist der, dafs diese verschiedenen homogenen einkernigen Formen gemischt im Blute vorkommen, auch treten Änderungen des Prozentverhältnisses im Laufe der Krankheit auf, wie wir weiter unten sehen werden.

Wie erklären sich nun diese Blutbefunde histogenetisch?

Wie oben ausführlich dargelegt wurde, sind die grofsen ungranulierten basophilen Einkernigen im Marke keine feststehenden Typen, vielmehr dienen sie zum Teil der Vermehrung durch Mitose, zum Teil sind sie Übergangsformen für die granulierten Formen einerseits, wie für die kleinen lymphocytenähnlichen Formen andererseits, und nichts berechtigt uns, diese Zellen als Lymphocyten anzusprechen. Noch weniger ist dies der Fall mit den ganz grofsen homogenen Einkernigen, die wir oft nur in ihren Kernen im Blute wiederfinden.

Wenn ähnliche Zellen auch in den lymphatischen Apparaten gebildet werden können, so ist doch durch die verschiedenen zitierten neueren Arbeiten erwiesen, dafs sie in einzelnen Fällen ausschliefslich im Knochenmarke entstehen können; ich habe aber schon oben ausgeführt, dafs wir darum nicht nötig haben, dem Knochenmark eine wirkliche lymphatische Struktur und Funktion zu vindizieren.

Betrachtet man die Verhältnisse objektiv, so zeigt sich, dafs in einer Minderzahl der Fälle von Leukämie die Proliferation der Mark-Leukocyten in einseitiger Weise in der Richtung des ungranulierten, einkernigen Typus erfolgt, dafs in einzelnen Fällen diese Entwickelung auf der Mittelstufe der grofsen homogenen Formen Halt macht, in anderen Fällen wiederum bis zur Bildung der kleinen Formen mit chromatinreichem Kerne fortschreitet, und in wieder anderen Fällen beide Stufen in wechselndem Mafse vertreten sind.

Hierzu kommt noch ein zweiter wichtiger Faktor, der nach dem bisherigen spärlichen Untersuchungsmaterial noch nicht sicher zu beurteilen ist, d. i. die Gestaltung der Einfuhr aller dieser Markzellen in die Blutbahn.

Wenn wir in einem leukämischen Blute diesen oder jenen Typus der Markzellen vermehrt finden, so ist es nach neueren Erfahrungen noch nicht gestattet, ohne weiteres auf eine besondere Proliferation dieses Typus im Marke selbst zu schliefsen, denn nicht in jedem Falle lymphoider Leukämie zeigt das Mark wie bei den Beobachtungen von

Walz und Pappenheim eine fast ausschliefsliche Proliferation der kleinen einkernigen Formen, ebenso wie sie das Blut darbot.

In ausführlicher Weise hat Benda auf das sehr verschiedenartige Verhalten des Markes bei den sog. „lymphatischen" Leukämien mit akutem Verlaufe hingewiesen und gezeigt, dafs bei enormer Proliferation der einkernigen Zellen bei diesen Formen doch nur ein Zurückdrängen der normalen Reifungsformen eintritt, keineswegs aber ein völliges Sistieren dieses Reifungsprozesses, wie man nach der fast ausschliefslichen Vermehrung der unreifen Typen im Blute schliefsen könnte.

Bei einem Falle eigener Beobachtung, der intra vitam bei akutem Verlaufe der Krankheit 30 % kleine Leukocyten, ca. 60 % grofse Einkernige und nur ca. 10 % anderweitige Formen darbot, fand ich im Markpräparate stellenweise massenhafte Myelocyten, stellenweise wieder vorwiegend grofse einkernige Basophile, und an anderen Stellen wieder mehr kleine Lymphocyten und auch Eosinophile.

Man mufs aus derartigen Beobachtungen den Schlufs ziehen, dafs die Erscheinungen an den Zellformen des lebenden Blutes noch nicht immer und nicht sicher auf den Proliferationsvorgang im Marke schliefsen lassen, sondern dafs anscheinend in manchen Fällen die Einschwemmung gerade der einkernigen Formen in das Blut auffällig begünstigt erscheint.

Beobachtungen von Benda, welcher eine Wucherung der lymphoiden Zellen in die Venenwände und Vollstopfung der Markvenen mit diesen Zellen konstatierte, gaben einen interessanten anatomischen Aufschlufs über diese Frage, da man hiernach annehmen kann, dafs diese wuchernden einkernigen Zellen viel günstigere Chancen für die Einschwemmung in die Blutbahn finden, als die gekörnten Formen der Markzellen.

Unzweifelhaft bleiben gerade für diese Formen der einseitigen Markzellen-Proliferation noch viele Fragen zu beantworten, und es mufs sich zunächst noch darum handeln, ohne vorgefafste Theorien das klinische und anatomische Beobachtungsmaterial zu vermehren.

Überwiegend häufig ist das Auftreten grofser Mengen von kleinen Lymphocyten auf Miterkrankungen des lymphatischen Apparates zu beziehen, und es ist dann, wie A. Fraenkel und Benda mit Recht hervorheben, dem Lymphocyten im zirkulierenden Blute nicht anzusehen, ob er lymphatischen oder medullären Ursprunges ist.

Bei folgenden sechs Fällen eigener Beobachtung, darunter vier chronischen und zwei akuten Formen mit lymphoidem Blutbefunde, stellte sich das Verhältnis zwischen Drüsenschwellung und Blutzellen folgendermafsen dar:

Alter, Geschlecht	Dauer der Krankheit	Milzschwellung	Drüsenschwellung	Zahl der Blutzellen	kleine Lymphocyten	grofse Einkernige	freie Kerne	Myelocyten	polynuk. Neutrophile	Eosinophile
					in Prozenten					
1. 24jähr. Mädchen	2 Wochen	mäfsig	mäfsig am Halse und Leistenbeuge	2,4 Mill. rote 130,000 w. Bl.	30	60	—	2	6	—
2. 27jähr. Mann	10 Tage	mäfsig	stark am Halse	?	65	35	—	—	—	—
3. 52jähr. Mann II. med. Klinik	$4^1/_2$ Jahr	sehr grofs	sehr gering	40,000 bis 700,000 Leuk.	fast gar keine	95	wenig	—	2—5 %	wenig
4. 45jähr. Mann	? chronisch. Verlauf	mäfsig	starke	?	30	10	50	—	5	—
5. 60jähr. Mann	seit ca. 3 Jahren	grofs	starke	3 Mill. rote 300,000 weifse	60	10	25	—	2	—
6. 48jähr. Mann	seit 2 bis 3 Jahren	mittelgrofs	starke	3,5 Mil. rote 780,000 weifse	75	5	10	—	5	1
Derselbe nach längerer Jod-Arsen.-Kur.		etwas kleiner	erheblich verkleinert	3,5 Mill. rote 690,000 weifse	25	15	45	—	5	1

Aus dieser Tabelle ergiebt sich ein ziemlich proportionales Verhältnis zwischen kleinen Lymphocyten und Lymphdrüsenschwellungen, und besonders ist der Fall 6 von Interesse, der augenblicklich noch in meiner Beobachtung steht. Hier waren im Anfange trotz mehrjährigen Bestehens auffällig weiche, grofse Lymphome am Halse, Achselhöhle, weniger in der Leistenbeuge vorhanden, und im Blute fanden sich 75 % kleine Lymphocyten. Nach sechswöchentlicher Behandlung waren die Drüsen erheblich verkleinert, dabei auch härter geworden, und auch die Milz war verkleinert, gleichzeitig waren bei nur wenig verminderter Gesamtzahl der Leukocyten die kleinen Lymphocyten auf 25 % reduziert und dafür besonders eine auffällige Vermehrung der grofsen Einkernigen und der freien Kerne aufgetreten, was aller Wahrscheinlichkeit nach so zu deuten ist, dafs unter dem Einflusse der Therapie die lymphatische Componente der Blutzellen zurück- und dafür die medulläre Komponente stärker hervorgetreten war.

Wie die Fälle von Walz, Pappenheim und Körmöczi aber lehren, können die eigentlichen lymphatischen Apparate wenig beteiligt sein, trotzdem viele kleine Lymphocyten im Blute vorhanden sind, es bleibt aber für diese Fälle immer noch der unbekannte Einflufs der

follikulären Apparate der Milz zu berücksichtigen, die in jedem Falle mehr oder minder geschwollen ist.

Der Blutbefund bei akuter Leukämie ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine grofse Einförmigkeit der Leukocyten gegenüber der Vielgestaltigkeit des Blutbildes bei der Mehrzahl der chronischen Fälle charakterisiert. Es ist das Verdienst von A. Fränkel, auf diese Blutbeschaffenheit zuerst aufmerksam gemacht zu haben.

Nach A. Fränkel, dessen Angaben von verschiedensten Seiten bestätigt worden sind, kommen in diesen Fällen vorzugsweise einkernige Zellen mit homogenem basophilem Protoplasma vor, die zum Teil den gleichen Bau der normalen kleinen und gröfseren Lymphocyten haben, zum Teil aber über diese Gröfse hinausgehen und entweder einen ganz homogenen, bläschenartigen Kern aufweisen, oder Andeutungen von Kern-Einschnürungen zeigen. Die einkernigen granulierten Markzellen treten so gut wie garnicht im Blute auf, und auch die mehrkernigen granulierten Formen sind sehr spärlich vertreten.

Wir haben also bei akuten Leukämien einen exquisit lymphoiden Blutbefund vor uns, bezüglich dessen Erklärung ich im allgemeinen auf das Vorhergesagte verweisen kann.

Gerade bei diesen akuten, meist unter schwersten Allgemeinerscheinungen verlaufenden Fällen hat Benda die einseitige Einschwemmung der lymphoiden Zellen durch Wucherung dieser Zellen in die Lumina der Venen erklären können, im übrigen aber ist diese akute Proliferation der homogenen Markzellen ätiologisch noch in vollstes Dunkel gehüllt.

Wie schon erwähnt, ist dieser „lymphoide“ Typus indes nicht pathognomonisch für akute Leukämien, da auch bei eminent chronischen Leukämien der lymphoide Typus beobachtet wird, wie ich zuerst gegenüber den Mitteilungen von A. Fränkel auf Grund der Beobachtungen an dem mehrfach erwähnten Falle der Gerhardtschen Klinik (Fall 3 der obigen Tabelle) nachwies.

Noch seltener ist anscheinend das Vorkommen eines gemischtzelligen Blutbefundes bei akuter Leukämie, und Ehrlich und Lazarus betonen ausdrücklich, dafs noch niemals ein derartiger Fall von akuter Leukämie mit medullärem Blutbefunde beobachtet sei. Demgegenüber kann ich den auf S. 318 angezogenen Fall II anführen, welcher folgendes Verhalten des Blutes zeigte:

Das erwähnte Fräulein, welches in wenig Wochen an einer typischen akuten Leukämie zu Grunde ging, zeigte neben Fieber, schwerer Kachexie, Stomatitis und sonstiger hämorrhagischer Diathese, eine mäfsige Schwellung der Halsdrüsen und eine Vergröfserung der Milz, die etwa 3 Finger breit vor dem linken Rippenrande hervorragte. Im Blute fanden sich 190,000 Leukocyten im cmm, hiervon bildeten die Haupt-

masse die einkernigen Neutrophilen (Myelocyten) mit 60 %, ferner einkernige Eosinophile mit 10 %, polynukleäre Neutrophile mit 10 %, kleine Lymphocyten mit 5 % und grofse einkernige Basophile mit 15 %.

An diesen Verhältnissen änderte sich auch sub finem vitae nichts Besonderes, so dafs hier ein ausgesprochenes „medulläres“ d. h. gemischtzelliges Blutbild bei einer sehr akut verlaufenen Leukämie vorliegt.

Auch Reimann berichtet von einem in wenig Wochen unter stürmischen Erscheinungen und mit schwerer hämorrhagischer Diathese verlaufenen Falle bei einem neunjährigen Mädchen, in dessen Blute sich bei einer Gesamtzahl von 350 000 Leukocyten gleichmäfsig polynukleäre und einkernige granulierte Zellen (Myelocyten), ferner viele eosinophile Zellen und Erythroblasten, dagegen nur ca. 25 % Lymphocyten fanden, während die letzteren sub finem vitae in der Mehrzahl waren.

Diese Erfahrungen lehren wieder, wie vorsichtig man mit verallgemeinernden Schlüssen bei den leukämischen Blutbefunden vorgehen mufs, und bestätigt die Richtigkeit unserer oben erläuterten Anschauung, dafs sich strenge Scheidungen unter den Leukämieformen nach dem Blutbefunde immer nur so lange durchführen lassen, bis eine neue Beobachtung alle diese künstlichen Schranken über den Haufen wirft. Die Leukämie ist vielmehr, wie alle diese Beobachtungen zeigen, eine einheitliche Krankheit mit verschiedener Verlaufsweise und mit einem so verschiedenartigen Blutbefunde, dafs hierfür nur ein Gesetz giltig ist, und das ist die Regellosigkeit.

Die Schicksale der Leukocyten im leukämischen Blute sind, wie schon aus den vorangegangenen Schilderungen des Blutbefundes hervorgeht, verschieden. Es können erstens bei manchen Fällen mit Sicherheit mitotische Vermehrungen in der Cirkulation nachgewiesen werden, die, wie erwähnt, von Einigen fälschlich für die Entstehung der Leukocytenvermehrung verantwortlich gemacht worden sind.

Zweitens und viel häufiger beobachtet man im Blute Zerfallserscheinungen der Leukocyten, von denen ein gewisser Bruchteil mit Sicherheit durch die Anfertigung des Präparates zustande kommt, die aber trotzdem auf eine erhöhte Fragilität auch im Leben und auf einen gesteigerten Zerfall in der Cirkulation hinweisen.

Von A. Fränkel und von Gumprecht ist auf die Häufigkeit hingewiesen worden, mit der man an leukämischen Zellen, besonders der mononukleären Form Veränderungen des Kernes als schwache Färbbarkeit (Hypochromatose), ferner als Verdichtungen (Hyperchromatose) nachweisen kann, oft begleitet von Auffaserungen des Proto-

plasma. Auch die erwähnten scholligen Kerngebilde deuten auf Läsionen der grofsen einkernigen Zellen hin.

Einen ferneren Beweis für den gesteigerten Zell- resp. Kernzerfall liefern die gesteigerten Werte der Harnsäure-Ausscheidung.

Chemisches. Die Alkalescenz des leukämischen Blutes ist nach v. Jaksch, Peiper u. a. meist beträchtlich herabgesetzt. Diese Verminderung beruht nach v. Noorden auf gesteigertem Protoplasmazerfall und vermehrter Säurebildung im Blute. Schon Scherer fand Milchsäure, Ameisensäure und Essigsäure, Mosler und Körner Ameisensäure und Milchsäure, Bockendahl und Landwehr Milchsäure und Bernsteinsäure, Salkowski Ameisensäure und Milchsäure im Blute.

Die früheren Berichte über „Pepton"-Befunde im Blute von Bockendahl und Landwehr, E. Ludwig u. a. sind nach der heutigen Auffassung dahin zu modifizieren, dafs es sich um Albumosen handelte, und Mathes hat in sorgfältigen Analysen nachgewiesen, dafs im leukämischen Blute echtes Pepton im Sinne Kühne's nicht vorhanden war, dagegen ein Körper, welchen er als Deuteroalbumose ansprach.

Xanthinkörper als Abkömmlinge zerfallenen Nukleïns finden sich nach Kossel im leukämischen Blute reichlicher und sind leichter nachzuweisen, als im gesunden Blute. Nukleoalbumin, wahrscheinlich aus zerfallenen Blutkörperchen hervorgegangen, fand Mathes im Serum eines Leukämischen.

Der Eisengehalt des Blutes ist nach Strecker und Scherer, sowie Freund und Obermeyer stark herabgesetzt.

Über Befunde von Glutin berichten Scherer, Salomon, Salkowski, vermehrten Glykogengehalt fanden Salomon und Gabritschewski.

Harnsäure fanden Körner, Klemperer und Magnus-Levy im Blute bei akuter Leukämie bis zu 22,6 mg und chronischer Leukämie bis zu 11 mg in 100 ccm Blut.

Brandenburg fand, dafs die einkernigen Zellen des lymphadenoiden Knochenmarkes keine Blaufärbung der Guajaktinktur erzeugen, die bei Anwesenheit von polynukleären granulierten Zellen auch ohne Zusatz von Terpentinöl eintritt und ganz besonders bei Einwirkung auf die gewöhnlichen Eiterzellen hervortritt.

Schliefslich verdient ein besonderes Interesse das Auftreten der sogen. **Charcot-Leyden-Robin'schen Kristalle** im Blute und den Gewebssäften Leukämischer.

Diese Kristalle, auf deren nahe Beziehungen zu den eosinophilen Zellen besonders Leyden, Fr. Müller, Gollasch, Ad. Schmidt (s. Respirationsapparat) aufmerksam gemacht haben, sind jedenfalls

identisch mit den von Leyden im Sputum Asthmatischer gefundenen Kristallen und mit den Böttcher'schen sog. Sperminkristallen. Sie sind in jüngster Zeit besonders von Poehl studiert worden, und zwar fand derselbe den wesentlichen Bestandteil, die Schreiner'sche Base Spermin, in den verschiedensten Organen des Körpers als Abkömmling des Nukleïns zerfallender Zellen, und die hier erwähnten Kristalle sind nach Poehl Sperminphosphat.

Die Kristalle bilden sich nicht im lebenden Blute. Sie sind beim lebenden Leukämiekranken bisher konstatiert worden durch Westphal im aspirierten Milzsafte, von mir (s. Lit.) im punktierten hämorrhagischen Pleuraexsudate eines Leukämischen und von Burkhardt in der Ascitesflüssigkeit eines Leukämischen.

Besonders reichlich finden sich die Kristalle im Blute und Knochenmarke von Leichen nach längerem Stehenlassen der Organe. Burkhardt konnte durch Erwärmen des frischen Blutpräparates die Bildung der Kristalle künstlich hervorrufen, die in den Leukocyten selbst auftreten, merkwürdigerweise aber nicht in den eosinophilen Zellen.

Von Wichtigkeit ist die Angabe von E. Neumann, daſs sich die Kristalle nur da finden, wo bei Leukämie groſse ein- oder mehrkernige Leukocyten mit reichlichem Protoplasma im Blute vorkommen. Dagegen kommen sie bei den lymphoiden Formen nicht vor.

Wenn im lymphadenoiden Marke einzelne Stellen von Wucherung granulierter Zellen vorhanden sind, so können sich hier, wie Benda beobachtete, trotz des allgemeinen lymphoiden Charakters der Krankheit die Kristalle finden. Selbstverständlich kann aus dem Fehlen dieser Kristalle bei den lymphoiden Formen kein prinzipieller Gegensatz dieser zu den gemischtzelligen Formen konstruiert werden, da wir vorläufig über die Entstehungsweise dieser Kristalle noch zu wenig orientiert sind, ebensowenig kann, wie Askanazy betont, aus ihrem Fehlen im Blute auf ein Intaktsein des Knochenmarkes geschlossen werden.

Pathologische Anatomie.

Die anatomische Grundlage dieser Krankheit ist in den vorangegangenen Abschnitten so ausführlich behandelt worden, daſs wir bei einer gesonderten Zusammenfassung dieser Organveränderungen nur Wiederholungen des schon Gesagten begegnen würden, und ich verweise infolgedessen auf die vorher im Zusammenhange mit der ganzen Krankheitslehre gegebenen anatomischen Darlegungen.

Der Krankheitsverlauf.

Schon oben wurde mehrfach erwähnt, daſs der Krankheitsverlauf bei der Leukämie ein sehr verschiedener ist. Erstens unterscheiden

sich die akuten Formen durch ihren stürmischen, in kurzer Frist zum Tode führenden Verlauf von den chronischen, und auch unter diesen ist die Verlaufsweise eine sehr verschiedene.

Da es gerade bei den chronischen Formen objektiv meist garnicht möglich ist, den Beginn des Leidens festzustellen, so ist man auf die Angaben der Kranken angewiesen und kann dann schätzungsweise nach dem ersten Auftreten von Symptomen seitens des Milztumors oder der Drüsenschwellungen den Anfang der Krankheit datieren, wobei natürlich Fehler sehr leicht vorkommen können.

Die mittlere Dauer der chronischen Leukämie dürfte auf 2—4 Jahre zu schätzen sein, die längste, mir bekannt gewordene Dauer der Krankheit betrug ca. 10 Jahre.

Der Verlauf des Leidens richtet sich bei den chronischen Formen zum Teil nach den äufseren Verhältnissen der Kranken, denn man kann oft beobachten, dafs bei völliger Enthaltung von körperlicher und geistiger Thätigkeit, bei Aufenthalt in einem milden und gesunden Klima, bei guter Pflege und Ernährung und schliefslich auch infolge der weiter unten zu besprechenden medikamentösen Therapie der Verlauf der Krankheit ein verhältnismäfsig gutartiger und lang dauernder ist, während Leukämische, die trotz ihres Leidens einem anstrengenden Berufe obliegen, meist schnell kachektisch werden.

Es wurde ferner bei Besprechung der Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bereits erwähnt, dafs bei Leukämischen oft Remissionen in dem ganzen Krankheitsbilde vorkommen, Perioden, wo sogar ein Stickstoffansatz erzielt wird, die progrediente Kachexie also augenscheinlich einen Stillstand erleidet. Leider ist man bisher über diese Remissionen noch nicht hinausgekommen und zu einer wirklichen Heilung der Krankheit fortgeschritten, vielmehr ist die Leukämie auch heute noch wie bei ihrer Entdeckung vor fast 60 Jahren als eine stets tödlich verlaufende Krankheit anzusehen.

Änderungen des Blutbefundes kommen im Verlaufe der Leukämie sehr häufig zur Beobachtung. Schon bei der häufigsten Form der gemischtzelligen Leukämie sind Änderungen der Gesamtzahl der Leukocyten, sowie auch der Prozentzahlen der einzelnen Formen etwas ganz Gewöhnliches. Wieweit in jedem einzelnen Falle z. B. eine stärkere Beteiligung des lymphatischen Apparates anzuschuldigen ist, wenn Vermehrungen der Lymphocyten auftreten, oder stärkere Proliferationen im Marke bei Vermehrung der granulierten Formen, entzieht sich völlig unserer Beurteilung, da wir schon oben sahen, dafs im Marke stellenweise grofse Anhäufungen von granulierten und an anderer Stelle wieder von homogenen Zellen ge-

funden werden, und da die Bedingungen für die Einschwemmung der verschiedenen Markzellenformen in das Blut verschieden sein können.

Über ein stärkeres Hervortreten der grofsen mononukleären, aus dem Marke stammenden Formen gegenüber den anfangs stark vermehrten kleinen Lymphocyten bei Rückbildung der geschwollenen Lymphdrüsen habe ich oben berichtet.

Van der Wey beschreibt, dafs sich das gewöhnliche gemischtzellige Blutbild bei einem jungen Manne mit chronischer Leukämie plötzlich unter Fieber, hämorrhagischer Diathese und Prostration derartig änderte, dafs der lymphoide Typus mit fast ausschliefslichem Auftreten von einkernigen homogenen Zellen im Blutbilde erschien, und unter dieser, bei akuter Leukämie gewöhnlichen Blutveränderung erfolgte nach 6 Wochen der Tod.

Auch die oben citierte Beobachtung von Reimann zeigt, dafs gelegentlich sub finem vitae die mononukleären Formen einseitig vermehrt auftreten können, also eine lymphoide Blutmischung den zuerst vorhandenen gemischtzelligen Befund verdrängen kann.

Am meisten Interesse haben seit längerer Zeit die Änderungen des Blutes Leukämischer infolge **interkurrent auftretender Infektionskrankheiten** erregt.

Die erste derartige Beobachtung wurde von Eisenlohr mitgeteilt, welcher bei einem Falle gemischter Leukämie unter dem Einflusse einer typhusartigen fieberhaften Erkrankung ein Zurückgehen der Milz- und Drüsenanschwellungen konstatierte, während gleichzeitig die Zahl der Leukocyten im Blute fast bis zur Norm zurückkehrte. Bei fortdauerndem Fieber blieb dieser Zustand etwa 14 Tage lang bestehen und ging dann wieder in die ausgesprochenen leukämischen Erscheinungen über.

Heuck fand bei einem Falle von lienaler Leukämie infolge Hinzutretens einer hochfieberhaften eitrigen Pleuritis ein starkes Heruntergehen der Leukocytenzahl, Quincke beobachtete dasselbe infolge des Auftretens einer akuten Miliartuberkulose und Stintzing beim Fortschreiten einer komplizierenden Phthisis.

Kovacz berichtet über einen Fall von lienal-medullärer Leukämie, bei welchem infolge einer interkurrenten Influenza unter Abschwellung des Milztumors eine Abnahme der Leukocyten im ganzen, und zwar der grofsen, einkernigen Formen eintrat, während die normalen, mehrkernigen Formen beträchtlich zunahmen.

H. F. Müller und A. Fränkel machten ähnliche Befunde bei interkurrenter Sepsis, und auch hier traten die mehrkernigen Leukocyten gegenüber den atypischen Formen während der Fieberperiode in den Vordergrund.

Im Anschlufs an diese Beobachtungen ist zu erwähnen, dafs Jacob durch Injektionen von Milzextrakt und Richter von Spermin (Poehl) bei chronischer Leukämie eine Herabsetzung der Leukocytenzahl hervorrufen konnten. Dagegen fanden Richter und Spiro nach intravenöser Injektion von 0,05 gr Zimmtsäure ein Emporschnellen der Leukocytenzahl bei Leukämie, gefolgt von Heruntergehen derselben.

In fast allen diesen Fällen war bemerkenswert, dafs mit der Verkleinerung der Drüsen und der Milz erstens eine Abnahme der Gesamtzahl der Leukocyten eintrat, und zweitens unter den so verminderten Zellen die normalen Typen der polynukleären, neutrophilen Zellen prävalierten, so dafs sich die Mischungsverhältnisse derjenigen der gewöhnlichen neutrophilen Leukocytose näherten.

Dafs das Verhalten indes bei interkurrenten Infektionen keineswegs gesetzmäfsig ist, zeigen eigene Beobachtungen an dem Patienten der Gerhardt'schen Klinik, welcher $4^1/_2$ Jahre hindurch das Bild ausgesprochener lymphoider Leukämie zeigte.

Dieser Kranke wurde am 29. März 1893 von einer fibrinösen lobären Pneumonie befallen. Die Zahl der Leukocyten, welche schon in der letzten Zeit vor der Erkrankung niedrig gewesen war, ging beim ersten Einsetzen der Erkrankung noch weiter herunter, stieg dann aber mit der Entfieberung zu einer beträchtlichen Höhe an. Die Formen der Leukocyten, welche — wie oben erwähnt — fast ausschliefslich aus verschieden grofsen, einkernigen unreifen Zellen bestanden, blieben während dieser Zeit dieselben und auch das Verhältnis zu den spärlichen mehrkernigen Formen änderte sich nicht. Mit dem Einsetzen der Pneumonie schien sich die Milz etwas zu verkleinern, doch war diese Erscheinung nur ganz vorübergehend.

Am 22. Juni 1894 wurde diesem Kranken subkutan an einem Oberschenkel 1 ccm Terpentinöl eingespritzt, es entwickelte sich in den nächsten Tagen eine Infiltration mit Übergang in Eiterung, der Abscefs wurde am 30. Juni gespalten, und noch mehrere Wochen hindurch bestand eine starke eitrige Sekretion aus der Incisionswunde.

Ganz vorübergehend war am 3. Tage nach der Injektion eine starke Abnahme der Leukocyten vorhanden, doch gingen dieselben schon vor der Eröffnung des Abscesses wieder fast bis zur vorherigen Höhe hinauf.

Auch während dieser Zeit trat keine nennenswerte Verschiebung in dem Verhältnis der Einkernigen zu den Mehrkernigen ein.

Eine Erklärung für diese Veränderungen der Blutmischung durch interkurrente Infektionen ist einstweilen um so weniger möglich, als die Veränderungen selbst, wie gezeigt, keineswegs einheitlich sind. Für viele Fälle dürfte die Annahme von A. Fränkel zutreffen, dafs die Verringerung der Leukocytenzahl durch einen gesteigerten Zerfall der Leukocyten infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe zustande kommt, zumal dieser Autor im Anschlusse an den gesteigerten Zellzerfall eine sehr beträchtliche Steigerung der Harn-

säureausscheidung beobachtete. Auch die Verschlechterung des Allgemeinbefindens kurz nach diesem vermehrten Leukocytenzerfall bezieht Fränkel auf eine Fermentintoxikation infolge dieses vermehrten Zellunterganges.

H. F. Müller sprach die Ansicht aus, dafs durch Infektionskrankheiten das leukämische Blut eine „Umstimmung" erfahre und seine Zusammensetzung ändere und Körmöczi (2) nimmt an, dafs zum Teil durch die infektiösen Stoffe ein Gewebszerfall mit Verminderung der Leukocyten und Verkleinerung der Drüsen und Milz eintrete, zum Teil durch chemotaktische Wirkungen polynukleäre neutrophile Leukocyten vermehrt in das Blut gelockt würden.

Hält man die Thatsache des gesteigerten Leukocytenzerfalles infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe, zumal bei den grofsen einkernigen sehr fragilen Zellen, als erwiesen fest, so ist das Prävalieren der polynukleären Neutrophilen als eine interkurrente neutrophile Leukocytose aufzufassen, und wir begegnen hier denselben Schwierigkeiten in der Erklärung dieses Symptoms, die wir im Kapitel der Leukocytose ausführlich erörtert haben.

Von praktischer, d. h. theurapeutischer Bedeutung haben sich alle diese Beobachtungen nicht, wie man eine Zeit lang hoffte, erwiesen, denn ein vollständiges Schwinden des leukämischen Bildes mit folgender Genesung ist auch nach interkurrenter Infektion bisher nicht beobachtet worden. Der einzige, von Kraus mitgeteilte Fall, der durch eine interkurrente Infektionskrankheit vom Autor als „abgeheilt" bezeichnet wird, zeigte thatsächlich nach schwerer Coccen- und Tuberkelinfektion ein Zurückgehen der Leukocyten auf normale Werte, da indes diese „Heilung" der Leukämie kurz vor dem Tode des Patienten eintrat, so ist dieser Fall für die Frage nach der definitiven Beeinflussung des leukämischen Prozesses durch Infektionen nicht wohl zu verwerten.

Schliefslich ist noch zu erwähnen, dafs auch ohne Infektion eine auffällige Vermehrung der polynukleären Neutrophilen gegenüber den Einkernigen vorkommen kann, wie erst vor kurzem von Hirschlaff berichtet wurde, ein Vorkommnis, das bei der Diagnose unter Umständen Schwierigkeiten bereiten kann.

Ein Übergang des leukämischen Krankheitsbildes in eine andere Form schwerer Bluterkrankung und auch der umgekehrte Gang ist beobachtet worden.

C. Gerhardt beobachtete bei einem Leukämischen, dessen Blut ein Verhältnis der farblosen zu den roten Blutkörperchen wie 1:3 darbot, ein rapides Schwinden der Leukocyten innerhalb von drei Tagen,

worauf das Bild der perniciösen Anämie an Stelle der Leukämie trat. Litten (1) beschreibt einen Fall, bei dem sich auf der Basis einer perniciösen Anämie vier Tage vor dem Tode das Bild einer akuten Leukämie entwickelte.

Bezüglich des Überganges von Pseudoleukämie in Leukämie verweise ich auf das nächste Kapitel.

Die Diagnose.

Wie schon mehrfach erwähnt wurde, bleibt die allmälig sich entwickelnde Leukämie in den meisten Fällen anfangs unentdeckt, da erstens die subjektiven Beschwerden der Kranken gering, und zweitens die Symptome manchmal so unbestimmt sind, dafs an das Bestehen einer so schweren Blutkrankheit garnicht gedacht wird.

Es mufs aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dafs gerade diese schwerste Blutkrankheit selbst in vorgeschrittenen Fällen oft keineswegs zu einer auffälligen Blässe der Haut und Schleimhäute führt, die bei der perniciösen Anämie und der Chlorose so sehr im Vordergrunde der Erscheinungen steht, dafs auf den ersten Blick an dem Vorhandensein einer schweren Blutveränderung nicht gezweifelt werden kann. Der Leukämische kann bis gegen Ende seines Lebens eine verhältnismäfsig gute Färbung der äufseren Haut zeigen, trotzdem in seinem Blute die roten Zellen von den weifsen förmlich überwuchert sind.

Gerade dieser Mangel äufserer „anämischer“ Erscheinungen dürfte Schuld daran sein, dafs die so einfache Blutuntersuchung in manchen Fällen unterlassen wird, und ich halte es daher für wichtig, auf diese Inkongruenz zwischen Schwere der Blutveränderung und äufserer Hautfärbung aufmerksam zu machen.

Am ehesten pflegen die Schwellungen der Milz und der Drüsen den Verdacht auf das Bestehen einer Leukämie zu lenken, und durch das Auftreten von Blutungen wird dieser Verdacht wesentlich bestärkt. Da sich nun die ersten Zeichen hämorrhagischer Diathese häufig an den Gefäfsen der Retina nachweisen lassen, so ist die Benutzung des Augenspiegels für alle derartigen zweifelhaften Erkrankungen auf das dringendste anzuraten. Auf die grofse Bedeutung der skorbutischen Erscheinungen wurde oben bereits hingewiesen.

Den Schlufsstein in der Diagnose der Leukämie bildet unzweifelhaft der Blutbefund. In erster Linie mufs es sich darum handeln, festzustellen, ob überhaupt eine Leukämie vorliegt, oder ob die etwa vorhandene Leukocytenvermehrung auf einer symptomatischen Leukocytose beruht, eine Frage, deren Bedeutung

für die ganze Beurteilung des Krankheitsfalles naturgemäfs eine sehr hohe ist.

Für diese wichtigste differentialdiagnostische Frage dienen als Anhaltepunkte folgende Thatsachen.

1. Die Zahl der Leukocyten ist nur dann ohne weiteres ausschlaggebend, wenn sehr starke Vermehrungen zu mehreren Hunderttausenden vorhanden sind, und das ganze Gesichtsfeld demgemäfs mit Leukocyten überschwemmt ist, ein Verhältnis, das bei Leukocytose nicht vorkommt.
2. bei geringeren Zahlenwerten etwa von 50 bis 100,000 im cmm sind die Zahlen allein nicht das Entscheidende.
3. die Verhältniszahlen der weifsen zu den roten Zellen, die beim Gesunden sich wie 1 : 600 verhalten, sind ebenfalls nicht ausschlaggebend für die Diagnose, da bei schwerer Zerstörung von roten Zellen mit starker Leukocytose ähnliche Verhältniszahlen auftreten können wie bei Leukämie.
4. Die einzige wirklich sichere Entscheidung liefert die morphologische Untersuchung der Leukocyten, welche bei Leukämie einen „atypischen Zellbefund“ ergiebt im Gegensatze zu den Zellbefunden bei Leukocytose.

Am leichtesten ist die Diagnose bei den Leukämien mit gemischtzelligem Befunde, da alle hier vorhandenen atypischen Zellen, wie die einkernigen grofsen Homogenen, die einkernigen Neutrophilen und Eosinophilen im leukocytotischen Blute höchstens einmal als vereinzelte Raritäten vorkommen. Nur bei kleinen Kindern kommen sie gelegentlich vermehrt vor, doch treten sie auch hier bei einfachen Leukocytosen niemals in der Massenhaftigkeit auf, wie bei Leukämie.

Einige Schwierigkeiten können diejenigen Fällen bereiten, bei denen die polynukleären Neutrophilen gelegentlich stärker vermehrt erscheinen. Von vornherein ist daran festzuhalten, dafs es eine Leukämie mit ausschliefslicher Vermehrung der normalen neutrophilen Typen, zu denen dann auch noch eine gewisse Quote von Lymphocyten käme, nicht giebt.

Wo derartige Beobachtungen gemacht werden, handelt es sich entweder um hochgradige Leukocytose, oder um das Ereignis, das im vorangehenden Abschnitte geschildert wurde, nämlich, dafs durch irgend welche Einflüsse eine neutrophile Leukocytose zu dem leukämischen Blutbilde hinzugetreten ist. Ich möchte hier ausdrücklich darauf hinweisen, wie im Kapitel „Leukocytose“ ausführlicher geschildert wurde, dafs diese neutrophilen leukocytotischen Zellen nach der Ansicht vieler

Autoren keineswegs dem Knochenmarke allein entstammen, sondern zum Teil aus einkernigen Vorstufen (Lymphocyten), zum Teil in den entzündeten Geweben selbst gebildet werden können, so daſs man aus dem Auftreten zahlreicher polynukleärer Neutrophilen im leukämischen Blute keineswegs ohne weiteres den Schluſs ziehen darf, daſs nunmehr im Marke eine Wucherung normaler reifer Leukocyten stattfände.

Nach allem Vorangegangenen ist nicht daran zu zweifeln, daſs das Wesen der Leukämie in einer pathologisch gesteigerten Proliferation der verschiedenen Entwickelungsformen der Markleukocyten besteht, infolgederen teils solche Elemente in das Blut eingeschwemmt werden, welche physiologisch gar nicht darin vertreten sind, oder ein Übermaſs von solchen Formen, die physiologisch sicher nur in geringer Menge aus dem Marke in das Blut gelangen, wie die kleinen Lymphocyten-ähnlichen Zellen.

Es ist deshalb neben der starken Vermehrung der Leukocyten die Atypie dieser Zellen das wichtigste Zeichen der leukämischen Blutmischung, denn auch die Zusammensetzung des lymphoiden Blutes mit 80—90 % Lymphocyten-ähnlichen Zellen ist durchaus atypisch, und es ist kaum zu denken, daſs es eine Leukämie geben könne, bei der dauernd nur reife Produkte der Markzellenbildung, d. h. polynukleäre granulierte Zellen in das Blut gelangen sollten, vielmehr widerspricht das direkt dem Wesen des ganzen pathologischen Prozesses der gesteigerten Proliferation der Markzellen.

Mir selbst sind mehrfach chronische gemischtzellige Leukämien mit hohem Gehalte an polynukleären Neutrophilen vorgekommen, aber stets fanden sich daneben einkernige Granulierte und groſse Homogene in solcher Zahl, daſs auch hier ein exquisit atypisches Blutbild vorlag.

Die einzigen reellen Schwierigkeiten können bei lymphoidem Blutbefunde entstehen, wenn die Zahl der Zellen nicht so besonders hoch, vielleicht um 40—60 Tausend ist, und vorzugsweise die kleinen Lymphocytenformen vertreten sind. Wenn es sich hierbei um Menschen mit multiplen Drüsenschwellungen handelt, so kann die Frage entstehen, ob es sich hierbei erst um eine Pseudoleukämie handelt, oder ob eine lymphoide Leukämie vorliegt. Diese Frage ist um so berechtigter, als hin und wieder Übergänge der ersteren in die zweite Krankheit vorkommen, ein Ereignis, das uns im nächsten Kapitel ausführlicher beschäftigen wird.

Entscheidend für diese Frage ist die fortlaufende Beobachtung des Blutbefundes, da bei Pseudoleukämie hohe Leukocytenzahlen nicht dauernd vorkommen, so daſs aus dem Konstantbleiben der Leukocytenvermehrung resp. weiterer Steigerung der Zahl und aus dem Hinzutreten solcher Formen, die auf das Knochenmark als Ursprung hin-

deuten, die Diagnose der lymphoiden Leukämie in solchen Fällen gesichert wird.

Eine topische Diagnose der Leukämie aus dem Blutbefunde zu stellen, wie dies früher geschah, indem man annahm, dafs die Myelocyten- und eosinophile Zellvermehrung, sowie die Erythroblasten auf eine Erkrankung des Markes hinwiesen, während die einkernigen Formen auf das lymphatische System bezogen wurden, ist nach dem heutigen Stande der Kenntnisse nicht mehr angängig, da erstens das Mark in jedem Falle erkrankt ist, und ferner auch eine gewisse Quote der früher den Lymphdrüsen zugeschriebenen Zellen hier im Marke entsteht.

Die Prognose.

Die Prognose der Leukämie ist in jedem Falle von vornherein quoad vitam absolut ungünstig und nur in Bezug auf die Dauer des Krankheitsverlaufes verschiedenartig.

Die ungünstigste Prognose bieten, wie wir sahen, die akuten Leukämien, die ohne jede Ausnahme in so bösartiger Weise und so völlig reaktionslos gegenüber jeder Therapie das menschliche Leben vernichten, dafs ihnen in der ganzen Pathologie kaum ein Krankheitsprozefs von gleicher Verderblichkeit an die Seite zu stellen ist.

Bei der Beurteilung der chronischen Leukämie kommt es für die Frage nach der voraussichtlichen Dauer des Leidens in erster Linie auf den allgemeinen Kräftezustand an, da gut genährte und gepflegte Leukämische auch bei ziemlich starken Blutveränderungen sich jahrelang in verhältnismäfsig gutem Befinden erhalten können.

Prognostisch ungünstig sind alle Zeichen, welche auf fortschreitende Kachexie deuten, wie Blutungen, Fieber, Albuminurie, Ödeme, Zunahme der Dyspnoe und Kraftlosigkeit etc.

Diesen Erscheinungen gegenüber fallen die Veränderungen des Blutes weniger ins Gewicht, obwohl es ohne weiteres klar ist, dafs eine immer mehr steigende Vermehrung der Leukocyten und dabei sinkende Zahl der Erythrocyten von durchaus ungünstiger Bedeutung sind.

Sind also zunehmende Vermehrung der Leukocyten und Verminderung der roten Zellen ganz eindeutige Zeichen von Verschlechterung, so kann man das Gegenteil bei Verringerung der Leukocytenzahl nicht ohne weiteres annehmen, denn es kommen im Verlaufe chronischer Leukämien Perioden verringerten Leukocytengehaltes vor, in denen eher eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu konstatieren ist, und es ist in solchen Zeiten nicht unwahrscheinlich, dafs lediglich durch stärkeren Leukocytenzerfall im zirkulierenden Blute infolge irgend einer

Schädlichkeit eine Verringerung der zirkulierenden Zellen eingetreten ist, ohne dafs die leukämische Proliferation selbst irgendwie schwächer geworden wäre.

Nach der Morphologie der Zellen selbst ist die Prognose nicht zu stellen, denn wenn auch die lymphoiden Formen häufig akut und bösartig verlaufen, so giebt es doch hier ebenso wie bei den gemischtzelligen Formen eminent chronische Verlaufsweisen, und es lassen sich daher keine allgemeinen prognostischen Schlüsse aus diesen Befunden ableiten.

Die Therapie.

Da bisher noch niemals über einen Fall von Leukämie berichtet worden ist, der in wirkliche Heilung übergegangen wäre, so ergiebt sich, dafs bisher alle therapeutischen Versuche dieser Krankheit gegenüber gescheitert sind, und es bleibt einstweilen die Aufgabe der Therapie, das Leiden so günstig zu beeinflussen, dafs ein möglichst langsamer Verlauf der Krankheit erzielt wird.

Bei den chronischen Formen der Leukämie läfst sich nach dieser Richtung hin thatsächlich ein günstiger Einflufs erzielen, und zwar in erster Linie durch Sorge für körperliche Ruhe, gute Pflege und geeignete Diät. Schon oben wurde erwähnt, dafs die Kachexie viel schneller fortschreitet, wenn Leukämische ihrem Berufe nachgehen, und man sieht öfters beim Beginne einer Krankenhausbehandlung oder auch in der Familie, dafs lediglich durch den Übergang von der körperlichen und geistigen Thätigkeit zur völligen Ruhe eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens erzielt wird.

Besonders in all den Fällen, die schon eine deutliche Abmagerung und sonstige Zeichen der Kachexie aufweisen, empfiehlt sich für den Anfang die volle körperliche Ruhe im Bette.

Gleichzeitig mufs durch eine möglichst reichliche und leicht verdauliche Ernährung der allgemeinen Konsumption entgegengewirkt werden, und da Leukämische, wie wir sahen, häufig durchaus im stande sind, leichte Kost zu verdauen und zu assimilieren, so kann man thatsächlich häufig recht beträchtliche Gewichtszunahmen erzielen, die nicht nur auf einer Aufspeicherung von Fett beruhen, sondern mit gesteigerter Kraft und Leistungsfähigkeit einhergehen.

Eine besondere Kostform läfst sich für Leukämische kaum aufstellen, die Kranken müssen vielmehr eine gemischte Nahrung von leicht verdaulichen Eiweifsstoffen, Vegetabilien und Fett erhalten, bei der auch ein gröfseres Milchquantum, wie in allen ähnlichen Krankheitszuständen, von bester Wirkung ist. Bei Appetitmangel und dyspeptischen Beschwerden müssen zunächst, d. h. bevor man eine sonstige medikamen-

Fränkel, A. Über akute Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 639.
Friedreich. Virch. Arch. Bd. 12. 1857.
Gerhardt, C. Sitzungsber. d. phys. Gesellsch. zu Würzburg, 19. Mai 1888.
Mac Gillavry. Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1879. Nr. 1.
Grawitz, E. Charité-Annalen. Bd. 18. 1893. S. 265.
Graziani. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 637.
Greiwe. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 33.
Greene. New-York med. journ. 1888. Febr.
Guttmann, P. Berl. klin. Wochenschrift. 1891. Nr. 46. S. 1109.
Hayem, G. Du sang. Paris 1889.
Heuck, G. Virch. Arch. Bd. 78. 1879. S. 475.
Hilbert. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. Nr. 6.
Hinterberger, A. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 48. 1891. S. 324.
Hintze. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 377.
Hochsinger u. Schiff. Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph. 1887. S. 779.
Hock, A. u. Schlesinger, H. Beiträge zur Kinderheilkunde. N. F. II. Leipzig u. Wien, F. Deuticke, 1892.
Horbaczewski. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. Bd. 100. Abt. III. 1891.
Jaksch, R. v. Klinische Diagnostik. Wien 1901.
Kast. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895. S. 87.
Kelsch u. Veillard. Annal. de l'inst. Pasteur. 1890. T. IV. Nr. 5.
Klebs. Eulenburgs Realencyklopädie. I. S. 357. 1. Aufl.
Koettnitz. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 35.
Kolisch u. Stejskal. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27. 1892.
Kossel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 7. 1882. S. 22.
Kottmann, A. Inaug.-Diss. Bern 1871.
Kovàcz. Wien. klin. Wochenschr.. 1893. Nr. 39.
Labadie-Lagrave. Traité des maladies du sang. Paris. S. 335.
Leyden. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
Litten, M. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. S. 257. — 2. Ibidem. 1883. Nr. 27. — 3. Verhandl. d. XI. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1892. S. 159.
Löwit, M. 1. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 95. Jahrg. 1887. III. Abt. S. 227. — 2. Studien zur Physiologie u. Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892. — 3. Centralbl. f. allg. Pathol. 1894. Nr. 19.
Mathes, M. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 23/24.
Mayer, V. Med. Korrespondenzbl. d. württemb. ärztl. Landesv. 1889. Nr. 21—24.
Mayet. Compt. rend. hebd. des séances de l'acad. des sciences. Paris 1888. T. 106. I. S. 762.
Morse. Boston med. and surg. Journ. 1894. Vol. II. S. 133.
Mosler, Fr. Die Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin 1872. Hier findet sich besonders die ältere Litteratur ausführlich besprochen.
Mosler, Fr. und Körner, W. Virchow's Archiv. Bd. 25. 1862. S. 142.
Müller, H. F. 1. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. 1891. S. 51. — 2. Die Morphologie des leukämischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukämie. Centralbl. f. allg. Pathol. und path. Anat. 1894.
Nette. Ist Leukämie eine Infektionskrankheit? Diss. Greifswald 1890.
Neumann, E. 1. Archiv für mikr. Anat. Bd. 2. 1866. S. 507. — 2. Archiv der Heilkunde. Bd. XI. 1870. S. 1 ff. — 3. Über myelogene Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1878. Nr. 6. — 4. Über Blutregeneration und Blutbildung.

Zeitschr. f. klin. Med. Bd. III. 1881. S. 411. — 5. Notizen zur Pathologie des Blutes. Virch. Arch. Bd. 116. S. 318.
v. Noorden. Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 342.
Obrastzow. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 50. S. 1150.
Orth. Arbeiten aus dem pathol. Inst. Göttingen. 1893. S. 40.
Pawlowsky, A. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 641.
Poehl. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 475.
Ponfick, E. Virchow's Archiv. Bd. 67. 1876. S. 367.
Quincke. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1890. Nr. 1.
Rénant. Cit. bei H. F. Müller (l. c. Nr. 2).
Richter u. Spiro. Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 34. 1894. S. 290.
Rieder, H. Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
Salander und Hoffsten. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 1885. S. 202.
Salkowski. Cit. bei Mosler. S. 109.
Salomon. Charité-Annalen. Bd. V. 1878. S. 139.
Scherer. Cit. in Mosler's Monographie. S. 108.
Schmidt, M. B. Ziegler's Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path. Bd. XI. 1891.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 35 und ibidem. 1890, Nr. 4.
Steinbrügge. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1886. S. 238.
Stilling. Virch. Arch. Bd. 80. 1880. S. 475.
Stintzing. Ref. München. med. Wochenschr. 1890. Nr. 1.
Strecker. Cit. bei Mosler. S. 108.
Triconi. Cit. bei Vehsemeyer (s. Lit. 2).
Troje. Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 285 ff.
Uthemann, W. Zur Lehre von der Leukämie. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
Vehsemeyer. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 30.
Verdelli, Camillo. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1893. Nr. 33.
Virchow, R. 1. Weifses Blut. Froriep's N. Notizen 1845. Nov. Nr. 780. — 2. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Die Bedeutung der Milz- und Lymphdrüsen-Krankheiten für die Blutmischung (Leukämie). Virchow's Arch. Bd. 5. 1853. S. 43 ff.
Wertheim, E. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XII. 1891.
Westphal, A. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 47. 1891. S. 614 ff.

Neuere Litteratur.

Benda. Makrosk. u. mikrosk. Präparate der ak. Leuk. Kongr. f. inn. Med. 1897. S. 535.
Bloch u. Hirschfeld. Zur Kenntnis der Veränd. am Centralnervensystem bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. 1900. S. 32.
Brandenburg s. nächstes Kapitel.
Burkhardt. D. med. Wochenschr. 1899. V. 9.
Cassel. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 4.
Dock. The prevalence and the diagnosis of leukemia. Philad. med. Journ. 1900. March. 31.
Dennig. Über akute Leukämie. 1900. Nr. 38.
Ebstein. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. 1888.
Ehrlich, Lazarus, Pinkus. Leukämie. In Nothnagel's spez. Ther. Bd. VIII. T. I. 1901.
Eichhorst. Über Erkrankungen des Nervensystems im Verlaufe der Leukämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. 1898. S. 519.

Fränkel, A. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1897.
Gumprecht. Leukocytenzerfall im Blute bei Leukämie. D. Arch. f. klin. Med. 57. 1896. S. 523.
Hirschlaff. Über Leukämie. D. med. Wochenschr. 1898. Nr. 23. V.-B. 162.
Körmöczi. 1. Das hämatol. Bild der Lymphämie ohne anat. Befund im Anschlufs an schwere Anämie. D. med. Wochenschr. 1899. Nr. 15. — 2. Der Einflufs infekt. Krankh. auf die Leukämie. Ibidem. 1899. S. 773.
Kraus. Ein durch eine interkurrente Infektionskrankheit als abgeheilt zu betracht. Fall von med.-lien. Leuk. Prag. med. Wochenschr. 1899. Nr. 41/42.
Kübler. Ein Fall von akuter Leuk. D. militärärztl. Zeitschr. 1900. S. 460.
Löwit. 4. Über Leukämie u. Leukocytose. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899. — 5. Die Leukämie als Protozoëninfektion. Wiesbaden. 1900.
Magnus-Levy. Über den Stoffwechsel bei ak. u. chron. Leuk. Virch. Arch. Bd. 152. 1898. H. 1.
Mc. Crae. Acute leucaemia in childhood. John Hopk. Hosp. Bull. 1899. Mai.
Minkowski. Über Leukämie u. Leukocytose. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899.
Monti u. Berggrün. Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig. 1892.
Müller, W. Über Veränd. d. Nervensystems bei Leukämie. Diss. Berlin. 1895.
Nonne. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 10. 1897. S. 165.
Pappenheim. Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. H. 3/4.
Pineles. Wien. klin. Wochenschr. 1899. S. 797.
Pollmann. Ein Fall von Leukämie beim Neugebornen. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 2.
Reimann. Ein Fall von ak. Leuk. mit Thymustumor bei einem 9 jähr. Mädchen. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 39.
Sabrazès. Procédé simple pour reconnaître le sang leucémique. Gaz. hebd. des sciences. 1901. Nr. 32.
Schwabach. Über Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukämie. Zeitschrift für Ohrenheilk. Bd. 31. H. 1/2.
Seelig. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895. S. 537.
Siefart. Ödem der Placenta und fötale Leukämie. Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk. Bd. VIII. 1898. S. 215.
v. Stejskal u. Erben. Klin.-chem. Studien über den Stoffwechsel bei Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. 1900. S. 151.
Stüve. Ein Fall von lymphat. Leukämie. Arb. aus d. städt. Krankenh. Frankfurt a./M. 1896. S. 23.
Straufs, H. Sarkomatose u. lymph. Leukämie. Charité-Annalen. Bd. 23.
Taylor. Studies in leukemia. Contribut. from the Will. Pepper Laboratory. Philadelphia 1900.
Theodor. Ak. Leuk. im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 22. 1897.
Türk. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 38.
Walz. Über die Beziehungen der lymph. Leuk. zum Knochenmarke und zum retikulären Gewebe. Arb. auf d. Gebiete d. path. Anat. Tübingen. Bd. II. H. 3. 1899.
van der Wey. Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. 1896. S. 287.

XVI. Kapitel.

Die Pseudoleukämie.

Die Krankheitsbilder, welche man heute unter dem Begriffe der Pseudoleukämie zusammenfaſst, sind auch den älteren Ärzten nicht unbekannt gewesen, und manches von dem, was früher als skrophulöse Drüsenschwellung mit Anämie und Kachexie beschrieben worden ist, dürfte zu diesem Kapitel gehören. In schärferer Weise schied Hodgkin im Jahre 1832 die einfachen symptomatischen Drüsenschwellungen von solchen Krankheitsbildern, bei denen multiple Drüsentumoren im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes standen, das mit allgemeiner Kachexie meist zum tötlichen Ausgange führte. Sicher sind bei den Beobachtungen von Hodgkin keine einheitlichen anatomischen Veränderungen der Drüsen vorhanden gewesen, sondern dieser Autor hat vornehmlich ein klinisches Krankheitsbild aufgestellt, und die erkrankten Drüsen selbst dürften in seiner Kasuistik teils einfache Hyperplasien, teils gummöser, tuberkulöser oder sonstiger neoplastischer Natur gewesen sein.

Das Charakteristische des Krankheitsbildes ist aber von Hodgkin richtig erfaſst worden, denn dasselbe besteht erstens in dem Auftreten multipler Lymphdrüsenschwellungen von häufig enormer Gröſse mit der Neigung zu fortschreitender Schwellung benachbarter und entlegener Drüsen, zweitens in der Neigung zur Bildung lymphatischer Metastasen in den inneren Organen und drittens in dem Auftreten **einer progredienten Kachexie.**

Die Bezeichnung „Pseudoleukämie", d. h. „falsche Leukämie" entstand, als man nach der epochemachenden Entdeckung der leukämischen Blutveränderungen Krankheitsfälle beobachtete, welche der Leukämie in vielen Punkten ähnlich waren, sich aber in auffälliger Weise dadurch unterschieden, daſs das Charakteristikum der leukämischen Blutveränderung, nämlich die starke Vermehrung der Leuko-

cyten fehlte. Von vornherein war es klar, dafs der Begriff „Pseudoleukämie“ nur ein Notbegriff sein konnte, da er lediglich etwas Negatives bezeichnet, aber keinen positiven Hinweis auf die Natur der Erkrankung bietet. Wenn dieser Begriff sich trotzdem nahezu 40 Jahre lang in der Litteratur erhalten hat, so beweist dies, dafs man bis heute noch keine positive Formel gefunden hat, die in wirklich befriedigender Weise die hier in Betracht kommenden Krankheitsbilder zu charakterisieren vermöchte, und durch diese Unklarheit der Definition des Krankheitsbegriffes ist es schliefslich so weit gekommen, dafs Virchow mit vollem Rechte die Pseudoleukämie für einen „Mischmasch“ erklärt, in welchen alle die Fälle, die man sonst nicht unterbringen kann, hineingebracht worden sind.

Bekanntlich hat es nicht an Namen gefehlt, um die in dieses Gebiet gehörigen Krankheiten zu charakterisieren. Als wichtigste unter ihnen seien angeführt: Hodgkin's disease, Pseudoleukämia (Cohnheim); Adénie (Trousseau); Lymphadénie aleucémique (Gilbert); Lymphosarcom (Virchow); Lymphadenom (Cornil und Ranvier); Malignes Lymphom (Billroth); Anaemia splenica (Griesinger, Strümpell); Anaemia lymphatica (Wilks).

Von englischen Autoren wird zumeist die Bezeichnung „Hodgkinsche Krankheit“ als Sammelbegriff festgehalten, während in der französischen Litteratur die von Trousseau eingeführte Bezeichnung als „Adénie“ oder „Lymphadénie“ gebraucht wird. Wie man sieht, ist eine derartig bunte Nomenklatur entstanden, dafs man schon hieraus mit Sicherheit entnehmen kann, dafs die einzelnen Autoren verschiedene pathologische Zustände im Auge gehabt haben und eine Bearbeitung der überreichlichen Litteratur auf diesem Gebiete stöfst auf grofse Schwierigkeiten, da verhältnismäfsig nur ein kleiner Teil der beschriebenen Krankheitsfälle klinisch und anatomisch so eingehend beobachtet und beschrieben ist, dafs ein bestimmtes Urteil über die Natur des Krankheitsprozesses möglich ist.

Bevor wir uns in dieses Labyrinth von Krankheitsbegriffen hineinwagen, ist es notwendig, nach einem Ariadne-Faden zu suchen, der in dem Wirrwarr der Ansichten eine sichere Leitung zu bieten vermag und es fragt sich demnach, welcher Punkt in der Lehre von der Pseudoleukämie so konstant und fest ist, um hieran den leitenden Faden knüpfen zu können.

Kann zunächst **die anatomische Untersuchung** diesen sicheren Anhaltepunkt gewähren? Unzweifelhaft nicht, denn erstens ist sowohl die leukämische wie die pseudoleukämische Drüsenhyperplasie makroskopisch und mikroskopisch keineswegs sicher von den gewöhnlichen symptomatischen Drüsenschwellungen unterschieden, und zweitens können

histologisch verschiedenartige Drüsenerkrankungen dem pseudoleukämischen Krankheitsbilde zu Grunde liegen. Ich halte es für wichtig, diesen Punkt, auf den wir ausführlicher zurückkommen werden, vorweg zu betonen, denn gerade durch das immer wiederholte Streben, die Pseudoleukämien anatomisch nach den histologischen Drüsenveränderungen in verschiedene Gruppen zu teilen, sind meines Erachtens die gröfsten Schwierigkeiten auf diesem Gebiete entstanden, da die Thatsache unwiderleglich ist, dafs das klinische Symptombild genau das gleiche sein kann, trotzdem die histologischen Veränderungen der Drüsen sich ganz verschiedenartig darstellen.

Ganz dasselbe gilt für die Klassifizierung der pseudoleukämischen Erkrankungen nach **der Ätiologie**, denn, wie wir sehen werden, läfst sich hiernach weder die Diagnose der Krankheit stellen, noch lassen sich klinisch verschiedenartige Gruppen von Pseudoleukämie konstruieren, je nachdem die Drüsenschwellung „autochthon“ entstanden, d. h. das infizierende Moment unbekannt ist, oder ein infizierendes Agens, z. B. Tuberkulose nachweisbar ist.

Ebensowenig bietet **der Blutbefund** so konstante und charakteristische Merkmale dar, dafs man hiernach eine sichere Diagnose stellen könnte, vielmehr zeigen sich im Blute nur symptomatische Veränderungen, die in direkter Abhängigkeit von der Schwere der allgemeinen Kachexie stehen, also nur sekundärer Natur sind, so dafs streng genommen gar kein Grund vorliegt, diese Krankheiten im Kapitel der Blutkrankheiten zu behandeln, da das Blut hier keine gröfsere Rolle spielt, als bei anderen Krankheiten, und es richtiger wäre, die Pseudoleukämie da einzurangieren, wohin sie ihrem ganzen Wesen nach gehört, nämlich in das Kapitel der Drüsen-Pathologie.

Auch **die Verwandtschaft mit der Leukämie** ist, wie wir sehen werden, keineswegs eine so nahe, dafs hierin eine besondere Stellung der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen gefunden werden kann. Der Leukämie liegt, wie wir im vorigen Kapitel sahen, in jedem Falle eine Erkrankung des Knochenmarkes zu Grunde, wozu in vielen Fällen Schwellungen und Wucherungen im lymphatischen Apparate hinzutreten können. Bei der Pseudoleukämie ist umgekehrt das lymphatische System zuerst ergriffen, bleibt auch in den meisten Fällen bis zum Tode ganz allein erkrankt und nur in ganz vereinzelten Fällen findet durch eine Miterkrankung des Knochenmarkes ein Übergang in echte Leukämie statt.

Wir haben also bei beiden Krankheiten manche Ahnlichkeiten der Symptome, aber ein so verschiedenartiges organisches Grundleiden, dafs die Verwandtschaft beider Zustände nicht näher ist, als

z. B. die einer chronischen Malariakachexie mit Milztumor mit der Leukämie, da auch hier in einzelnen Fällen ein Übergang der ersteren in die letztere Krankheit vorkommt.

Da wir also weder in den anatomischen Prozessen, noch in den ätiologischen Momenten, noch in dem Blutbefunde einheitliche und sichere Merkmale für die Begrenzung des Krankheitsbegriffes haben, so müssen wir auch bei diesen Krankheiten, wie bei der Chlorose und perniciösen Anämie **die klinischen Merkmale und Befunde** in den Vordergrund stellen. Während wir mit dem Fortschreiten der anatomischen und ätiologischen Forschungen auf diesem Gebiete zu immer neuen **trennenden** Ergebnissen gelangen und Gefahr laufen, das Krankheitsbild durch Aufstellung immer neuer Unterabteilungen nach histologischen und bakteriologischen Gesichtspunkten völlig zu zerstückeln und in eine so grofse Zahl von Abteilungen und Unterabteilungen zu zerlegen, dafs jede Übersicht verloren geht, scheint es mir richtiger zu sein, **eine Sammlung** der versprengten Glieder dieses Symptomenkomplexes vorzunehmen und zwar **nach den klinischen Erscheinungen**, welche diesen verschiedenen Prozessen gemeinsam sind und das vereinigende Prinzip unter denselben bilden.

Ich komme zu dieser Auffassung nicht sowohl infolge der schädlichen Verwirrung, welche die Zerlegung dieser Krankheiten lediglich nach den unsicheren anatomischen und noch viel unsicheren ätiologischen Kriterien hervorgerufen hat, sondern weil ich glaube, im weiteren zeigen zu können, dafs man ein wirkliches Verständnis für das Wesen dieser eigenartigen Erkrankungen nur durch die Erfahrungen und Beobachtungen bei derartigen Kranken **intra vitam** gewinnen kann, ähnlich wie dies bei den meisten Stoffwechselkrankheiten und den oben genannten anämischen Zuständen der Fall ist.

Wie bei der perniciösen Anämie das Krankheitsbild ganz das gleiche ist trotz verschiedener ätiologischer Grundlagen, so bietet auch bei der Pseudoleukämie das klinische Bild das Vereinigende dar und die verschiedene Ätiologie des Leidens spielt bei näherem Zusehen keineswegs eine so wichtige Rolle im Verlaufe der ganzen Krankheit, wie man dies a priori vermuten sollte. Das klinische Bild der Pseudoleukämie zeigt so bestimmte Merkmale im Gegensatze zu den schwankenden Ergebnissen der ätiologischen Ermittelungen, dafs wir hierauf mit voller Sicherheit die Diagnose basieren können, während die Verlaufsweise der Krankheit naturgemäfs von dem Charakter der zu Grunde liegenden Drüsenerkrankung beeinflufst wird.

Vorkommen nach Alter und Geschlecht.

Eine ganz sichere Statistik über das Vorkommen dieser Krankheitsformen ist einstweilen nicht möglich, da manche Autoren unter „Pseudoleukämie" verschiedenartige Krankheitsbilder einbegriffen haben, die nicht hierher gehören, sondern zumeist in das Gebiet der malignen Tumoren einzureihen sein dürften und es geben daher auch die folgenden Zahlen von Meyer und Falkenthal nur ein ungefähres Bild dieser Verhältnisse.

Nach Meyer kommt Pseudoleukämie vor:

im	Alter	von	1—10	Jahren	in	11	Fällen
„	„	„	10—20	„	„	7	„
„	„	„	20—30	„	„	12	„
„	„	„	30—40	„	„	14	„
„	„	„	40—50	„	„	12	„
„	„	„	50—60	„	„	9	„
„	„	„	60—80	„	„	11	„

Während nach dieser Statistik das mittlere und höhere Alter stärker betroffen erscheint, ergiebt sich aus der folgenden Zusammenstellung von Falkenthal ein häufigeres Vorkommen im jugendlichen Alter. Nach diesem Autor waren erkrankt:

im	Alter	von	0—5	Jahren	8	Personen
„	„	„	6—10	„	11	„
„	„	„	11—15	„	2	„
„	„	„	16—20	„	1	„
„	„	„	21—30	„	6	„
„	„	„	31—40	„	2	„
„	„	„	41—50	„	3	„
„	„	„	51—60	„	7	„

Auch Langhans, Winiwarter u. a. geben an, daſs zumeist das jugendliche und mittlere Lebensalter betroffen sei. Unter neun Fällen eigener Beobachtung stand einer im zweiten, fünf im dritten, zwei im vierten und einer im siebenten Jahrzehnt.

Es zeigt sich mithin, daſs die Krankheit in allen Lebensaltern zur Beobachtung kommt.

Über die Häufigkeit der Erkrankung bei den Geschlechtern lauten die Angaben der Autoren übereinstimmend dahin, daſs Männer bei weitem häufiger betroffen sind, als Frauen. In der Statistik von Meyer waren 52 Männer und 24 Frauen, bei Falkenthal

25 Männer und 13 Frauen enthalten, und ähnlich lauten auch die Angaben anderer Autoren, so daſs man annehmen kann, daſs im Mittel ein Verhältnis in den Erkrankungen zwischen Männern und Frauen von 2:1 besteht.

Ätiologie.

Über Vererbung und familiäres Vorkommen ist bei dieser Krankheit so gut wie nichts bekannt. Senator berichtet über gleichzeitiges Vorkommen von Pseudoleukämie bei einem kindlichen Geschwisterpaar, von denen das eine Kind später leukämisch wurde, doch ist diese Beobachtung nach unsern heutigen Anschauungen nicht einwandsfrei.

Disponierende Ursachen für die Entstehung des Leidens sind von zahlreichen Autoren angenommen worden, und mir scheinen von diesen die wichtigsten zu sein, auf welche schon Trousseau aufmerksam machte, daſs nämlich entzündliche Lymphdrüsenschwellungen im Gefolge von chronischen Ohrenentzündungen mit Ausfluſs aus den Ohren, ferner infolge von Entzündungen im Gebiete der oberen Luftwege den Anstoſs zur Entstehung des Leidens geben können.

So wenig derartige sekundäre Lymphdrüsenschwellungen, ebenso wie solche im Gefolge von Syphilis, Tuberkulose, Rachitis, Typhus, Diphtheritis etc. von vornherein mit dem Krankheitsbilde der Pseudoleukämie etwas zu thun haben, so sehr ist der Ausspruch von Billroth noch heute zu beherzigen, **daſs man einer Drüsenschwellung von vornherein nie ansehen könne, was schlieſslich aus ihr werden wird.** Mit andern Worten, man kann niemals sicher wissen, ob solche sekundären chronischen Drüsenschwellungen, die gerade am Halse so häufig als Folgen entzündlicher Prozesse in der Mundhöhle, den Tonsillen, dem Pharynx, am Unterkiefer und im Gehörorgan auftreten, zum Ausgangspunkte einer allgemeinen Drüsenerkrankung pseudoleukämischen Charakters werden.

Auch das Überstehen von Malaria wird nach Wunderlich, Cohnheim, Pel u. a. als disponierendes Moment angesehen. Meyer und Degle beobachteten die Entstehung des Leidens im Anschlusse an ein Wochenbett.

Auf den nahen Zusammenhang mancher Fälle mit Tuberkulose werden wir weiterhin ausführlich zurückkommen. Im Kindesalter spielt das Überstehen von Rhachitis, Skrophulose, Keuchhusten nach Beobachtungen von Meyer, Schulz, Gretsel, Cornil, Fischer u. a. eine Rolle.

Dafs allen diesen Krankheiten eine gewisse disponierende Rolle für die Entstehung der Pseudoleukämie zuzuschreiben ist, dürfte kaum zweifelhaft sein, und zwar kann man annehmen, dafs neben Schwächungen des allgemeinen Kräftezustandes vornehmlich Reizungen des lymphatischen Apparates an irgend einer Körperstelle, vielleicht auch Hyperplasien der Milz eine Disposition für diese Krankheit schaffen.

Es giebt indes auch einzelne Fälle, bei denen von einer vorausgegangenen allgemeinen Schwächung keine Rede ist, wo sich die Krankheit vielmehr in der blühendsten Gesundheit entwickelt, wie ich erst vor kurzem bei einem jungen Manne von 24 Jahren beobachtete, der seine Militärzeit in ungestörtem Wohlbefinden absolviert hatte und kurze Zeit darauf ohne jede interkurrente Krankheit an schwerer Pseudoleukämie erkrankte, nachdem längere Zeit eine völlig indolente Drüsenschwellung am Halse symptomlos bestanden hatte.

Das Auftreten von fieberhaften Temperatursteigerungen bei vielen dieser Kranken hat seit längerer Zeit den Gedanken nahegelegt, dafs es sich bei dieser Krankheit um **die Wirkung parasitärer Infektionen** handeln könne, zumal manche septikopyämischen Erkrankungen ebenfalls zu multipler Lymphadenitis führen können. Besonders die später zu erwähnenden Fälle mit cyklischem Fieberverlaufe, auf welche Pel zuerst aufmerksam gemacht hat, wurden von diesem Autor für infektiösen Ursprunges gehalten. Auch andere Autoren halten, wie das Trousseau zuerst aussprach, die Pseudoleukämie für eine Infektionskrankheit, z. B. Conbemale, Weishaupt, Westphal u. a. und man hat demgemäfs das Blut und die Lymphomknoten derartiger Kranker schon seit längerer Zeit vielfach auf Anwesenheit von Bakterien untersucht.

Diese Untersuchungen haben in einer Reihe von Fällen positive Ergebnisse gehabt, und zwar konstatierten zuerst Majocchi und Picchini Mischinfektion mit Kettenkokken und Bacillen, Maffucci und Traversa fanden in den geschwollenen Drüsen Streptokokken, und ebendort wies auch Klein verschieden angeordnete Kokken nach. Nach einer Zusammenstellung von Verdelli sind nach den Mitteilungen in der Litteratur im ganzen bei 29 Fällen von Pseudoleukämie Bakterienbefunde, in manchen Fällen allerdings nicht einwandsfrei, erhoben und zwar teils Kokken, teils Bacillen konstatiert worden.

Während nun die einen das Auftreten von Bakterien bei dieser Krankheit als accidentelle Infektion ansehen, wie z. B. Gabbi und Barbacci, welche in einem Falle das Bacterium coli fanden, glauben Roux und Lannois, dafs der Staphylococcus pyogenes aureus, welchen sie in ihrem Falle aus Blut und Drüsen züchteten, der wirkliche Erreger der pseudoleukämischen Erkrankung war, da sie bei Verimpfung desselben auf Tiere dieselben lymphomatösen Veränderungen zu erzeugen vermochten, wie sie bei dem Kranken bestanden hatten. Dasselbe behauptet neuerdings Delbet von einem Bacillus, welcher, aus dem Milzblut eines Pseudoleukämischen

gezüchtet, bei Hunden Drüsenanschwellungen hervorrief. Gerade diese gleichartige Erscheinung bei Einwirkung verschiedener Arten von Bakterien sollte vor der Annahme einer spezifischen Wirksamkeit derselben warnen.

Einige andere hierher gehörige bakteriologische Untersuchungen brauchen nicht citiert zu werden, da es sich allem Anscheine nach garnicht um pseudoleukämische Drüsenaffektionen handelte.

Wichtiger als diese widersprechenden positiven Befunde ganz verschiedener Infektionserreger, die uns als häufige Eitererreger wohl bekannt sind, erweisen sich neuere, unter allen Kautelen ausgeführte Untersuchungen von Westphal, welche ein völlig negatives Resultat ergaben und besonders von F. Fischer, welcher in streng aseptischer Weise Blut und excidierte Drüsenstücke vom Lebenden im Kulturverfahren und histologisch auf Bakterien untersuchte und bei 12 Fällen niemals einen der erwähnten Eitererreger oder sonstigen Mikroorganismus fand, aufser Tuberkelbacillen, welche in zwei Fällen in den Drüsen enthalten waren.

Aus eigener Beobachtung verfüge ich über 3 Fälle, bei welchen es möglich war, intra vitam mehrfach gröfsere Mengen von Blut durch Aussaat und Tierversuch bakteriologisch zu untersuchen und ebenso Drüsenstückchen nach Probeexcision histologisch und bakteriologisch durch Implantation in die Bauchhöhle von Kaninchen zu untersuchen.

Die Blutuntersuchungen wurden meist zu Zeiten fieberhafter Temperatursteigerungen ausgeführt, es liefsen sich aber weder im Blute noch in den Drüsen bei diesen 3 Kranken Bakterien irgend welcher Art nachweisen und auch bei der Obduktion, die bei einem dieser Fälle gemacht wurde, fanden sich weder in den Drüsen noch in den Metastasen irgend welche Bakterien.

Es geht somit aus allen diesen Untersuchungen hervor, dafs es ein spezifisches Bakterium als Erreger von pseudoleukämischer Drüsenhyperplasie sicher nicht giebt, dafs wahrscheinlich in der gröfsten Mehrzahl der Fälle die Generalisation der Drüsen ohne eine Einwirkung der gewöhnlichen entzündungserregenden Bakterien vor sich geht, so dafs gelegentliche Befunde solcher Bakterien am ehesten als accidentelle Infektionen anzusehen sind. Dabei ist natürlich nicht ausgeschlossen, dafs der allererste Anstofs zur Entwicklung der Krankheit durch einen der genannten Mikroorganismen gegeben sein kann, die von einem lokalen Entzündungsherde, z. B. am Halse zunächst eine circumscripte Lymphadenitis colli hervorrufen können, welche vielleicht erst nach Monaten oder Jahren zum Ausgangspunkte des pseudoleukämischen Leidens werden kann, wobei dann allerdings von einer Wirkung dieser Bakterien selbst keine Rede mehr sein kann.

Die Rolle, welche die Tuberkelbacillen in einer gewissen Zahl der Krankheitsfälle spielen, wird uns weiterhin speziell beschäftigen, nur so viel sei schon hier erwähnt, dafs auch diese Bakterien nicht

als spezifische Erreger pseudoleukämischer Erkrankungen angesehen werden können, so dafs wir mit Sicherheit schliefsen können, dafs die Pseudoleukämie keine Infektionskrankheit im gewöhnlichen Sinne des Wortes ist.

Dafs es eine ganze Reihe disponierender Schädlichkeiten giebt und dafs hierbei auch Bakterien eine Rolle spielen, insofern sie zu lokaler Infektion mancher Teile des lymphatischen Systems führen können, geht aus diesem Abschnitte hervor, wie sich aber hieraus das Krankheitsbild der Pseudoleukämien entwickelt, läfst sich erst nach der Kenntnis des ganzen klinischen Verlaufes mit einiger Sicherheit erschliefsen.

Die Symptome der Krankheit.

Die Entwicklung des Leidens geht bei der gröfsten Mehrzahl der Fälle in schleichender Weise vor sich, derartig, dafs zunächst eine Gruppe von Drüsen oder auch eine einzelne Drüse anschwillt und zunächst, ohne weitere Krankheitserscheinungen zu machen, in diesem Zustande verharrt. Dieses Stadium ist schon von Trousseau als **erste Periode** der Krankheit, als „Période latente“ erkannt worden, und von den meisten Autoren auf diesem Gebiete wird angegeben, dafs solitäre Drüsenschwellungen dem Ausbruche des Leidens vorangingen. In diesem Stadium bieten weder die Drüsen, noch der sonstige Organismus besondere krankhafte Veränderungen dar, und niemand kann, wie schon Billroth bemerkte, ihnen in diesem Stadium ansehen, ob sie den Beginn einer malignen generalisierten Lymphadenitis bilden, oder ob sie abschwellen, verkäsen, vereitern oder durch fibröse Umwandlung veröden werden.

Alle Angaben, welche in der bisherigen Litteratur über „akute“ Pseudoleukämie veröffentlicht worden sind, halten einer Kritik nicht stand. Die meisten Autoren auf diesem Gebiete beschreiben hierunter nicht solche Fälle, welche akut verlaufen sind, sondern welche akut begonnen haben, bei denen also plötzlich multiple lymphatische Schwellungen mit folgender Kachexie auftraten. Es ist indes, wie schon von Mosler mit Recht betont wurde, in keinem dieser scheinbar akut aufgetretenen Fälle nachgewiesen, dafs die lymphatischen Apparate vorher wirklich gesund waren, sondern, wie Schlesinger in einer zusammenfassenden Kritik dieser Fälle bemerkt, ist es sehr wahrscheinlich, dafs in diesen Fällen entweder Drüsenschwellungen symptomlos und von dem Kranken unbemerkt bestanden haben, oder dafs lymphatische Apparate der inneren Organe erkrankt waren, die sich der Diagnose vollständig entzogen.

Die spärlichen Publikationen über akut einsetzende Pseudoleukämien von Ebstein, Guitlermet, Lanois und Groux u. a. halten einer Kritik nicht stand, sondern gehören nach Weifs zum Teil zu den septischen Erkrankungen, zum Teil in das Gebiet der hämorrhagischen Diathesen. Auch neuere kasuistische Mitteilungen von Rüdel und Menko sind nicht einwandsfrei, zumal ein Obduktionsergebnis nicht vorliegt.

Das plötzliche Einsetzen der allgemeinen Drüsenschwellungen ist schon von Trousseau beobachtet worden, aber mit Recht nicht als erster Beginn der Erkrankung, sondern als seltener stürmischer Beginn des **zweiten Krankheitsstadiums**, der „Période progressive de généralisation et d'état“ aufgefafst worden.

Häufiger setzt dieses zweite Stadium der Krankheit allmählich ein, es tritt ein Wachstum in den Drüsen der Nachbarschaft der primär geschwollenen Drüsen ein und da diese, wie wir sahen, besonders häufig am Halse sitzen, so ist auch in den späteren Stadien die Halsgegend durch ganz besonders massenhafte und grofse Drüsentumoren ausgezeichnet, die als seitliche dicke Wülste in hohem Grade das Gesicht entstellen können. Die Mehrzahl der Autoren betont das besonders starke Ergriffensein der Halsdrüsen, und Winiwarter macht auf die starke Schwellung speziell der Kieferwinkeldrüsen, welche zum Teil mit den Tonsillen in Verbindung stehen, aufmerksam.

Weiter sind in den meisten Fällen axillare und inguinale Drüsenschwellungen vorhanden, und an den inneren Drüsen lassen sich Schwellungen der mediastinalen, bronchialen, retroperitonealen und mesenterialen Drüsen zum Teil palpatorisch oder perkutorisch nachweisen, zum Teil können sie erst bei der Obduktion mit Sicherheit festgestellt werden, ebenso wie die sonstigen Schwellungen innerer lymphatischer Organe.

Alle diese Drüsenschwellungen sind dadurch charakterisiert, dafs sie innerhalb der Drüsenkapseln begrenzt bleiben, die Kapsel nicht durchbrechen und nicht nach Art maligner Geschwülste auf die Nachbarschaft übergreifen. Es lassen sich daher in den Drüsenpacketen einzelne rundliche oder unregelmäfsig geformte Knoten leicht palpieren, die sich alle von den Nachbargeweben scharf absetzen. Nach der Präparierung eines solchen grofsen Drüsenpacketes zeigt sich sehr deutlich, dafs dasselbe aus einem Convolut oft geradezu massenhafter einzelner Drüsenknollen besteht.

Diese Drüsentumoren sind meist schmerzlos, ihre Konsistenz ist verschieden, in einigen Fällen hart, in andern weich, doch ist es nicht gerechtfertigt, wie man zeitweilig versucht hat, eine harte Form der Lymphdrüsentumoren einer weichen Form gegenüberzustellen,

da nach Untersuchungen von Fischer, Winiwarter u. a., denen ich aus eigener Erfahrung beistimmen kann, die Konsistenz der Drüsen bei einem und demselben Patienten im Laufe der Krankheit sich ändern kann und da Übergangsformen vorkommen, von denen man nicht sicher sagen kann, ob sie zu der weichen oder harten Form gehören.

Drucksymptome von seiten der Drüsentumoren können sowohl durch die äufserlich palpablen, wie auch durch die in den Körperhöhlen vorhandenen Tumoren hervorgerufen werden. So können z. B. am Halse und in der oberen Brustapertur durch Druck auf die Trachea Stenosenerscheinungen, durch Druck auf die grofsen venösen Stämme cyanotische Stauungen am Kopfe, durch Druck auf den Vagus Verlangsamungen oder in späteren Stadien Beschleunigungen der Herzaktion hervorgerufen werden. Gleichzeitig ist die Beweglichkeit des Kopfes mehr oder minder stark durch die Drüsenpackete behindert, ebenso wie bei axillaren und inguinalen Tumoren die Beweglichkeit der Arme resp. der Beine gestört sein kann. Anderweitige Druckerscheinungen von seiten der inneren Drüsen können in mannigfacher Weise auftreten. Bemerkenswert und in manchen Fällen differentialdiagnostisch von Wichtigkeit ist eine Beobachtung, welche ich selbst bei hochgradigen Drüsentumoren gemacht habe, dafs diese nicht wie die wuchernden Neoplasmen und auch nicht wie das wachsende Aneurysma neuritische Erscheinungen machen, sodafs Schmerzempfindungen sich im Gegensatz zu diesen Tumoren bei unsern Drüsentumoren nur selten finden. Der Grund hierfür liegt jedenfalls darin, dafs diese Drüsen wohl einen Druck auf die Nerven ausüben, aber nicht auf die Substanz der Nerven selbst übergreifen.

Die Milz ist in jedem Falle mehr oder weniger stark geschwollen, erreicht jedoch sehr selten so enorme Dimensionen wie bei Leukämie.

Neben den Erscheinungen von seiten des lymphatischen Apparates ist als wichtigstes Symptom die **Kachexie** anzusehen. Dieses Symptom gehört durchaus zu den charakteristischen Merkmalen der Krankheit, es entwickelt sich meist ebenso schleichend und vorwärtsschleichend wie die Drüsenschwellungen und fällt auch zeitlich mit dem Auftreten der Generalisation der Drüsen zusammen, wie sich bei genauer Erforschung der Anamnese dieser Kranken ergiebt, denn man erfährt hier meist mit grofser Bestimmtheit, dafs sich mit dem Auftreten der verschiedenen Drüsenschwellungen gleichzeitig eine Abnahme der Kraft und Leistungsfähigkeit, häufig auch des Körpergewichtes bemerkbar gemacht hat.

In einzelnen Fällen mögen die Drüsentumoren der Entwickelung der Kachexie vorangehen, doch ist es sehr schwierig, sichere Anhalte-

punkte für dieses Verhalten zu bekommen, da eine beginnende Abmagerung und Schwächung von indolenten Personen erfahrungsgemäfs kaum beachtet wird. Ich halte es daher nicht für richtig, nach Trousseau eine „Période cachectique“ als drittes Stadium gesondert aufzustellen, sondern glaube, dafs beide Hauptsymptome der Krankheit: allgemeine Drüsenschwellung und Kachexie parallele Äufserungen des eigentlichen krankhaften Prozesses sind.

Stoffwechseluntersuchungen an derartigen Patienten haben bisher ziemlich widersprechende Ergebnisse gehabt. So fand z. B. v. Morazewski keine vermehrte N-Ausscheidung, sondern sogar eine Retention von N sowohl wie von Cl, doch beweisen derartige Beobachtungen hier ebenso wie z. B. bei der perniciösen Anämie nur soviel, dafs diese Kranken bei leichtest verdaulicher Kost im stande sind, eiweifshaltige Nährstoffe zu assimilieren; sie beweisen aber nicht das geringste gegen die sichere Thatsache, dafs bei dieser Krankheit ein gesteigerter Stoffzerfall zum Wesen der Krankheit gehört.

In noch höherem Mafse als bei perniciöser Anämie und Leukämie wechseln hier Perioden allgemeinen Wohlbefindens mit solchen der Verschlechterung ab, und es ist nicht im mindesten überraschend, dafs sich periodenweis normale Verhältnisse des N-Stoffwechsels konstatieren lassen, da auch das Allgemeinbefinden und die Zunahme des Körpergewichtes in solchen Perioden deutliche Besserungen zeigen. Es scheint, dafs auch hier die deletären Stoffe zeitweilig latent bleiben können, wie dies Rosenquist vor kurzem so deutlich für die Giftstoffe des Bothriocephalus latus erwiesen hat.

Um einen wirklich klaren Blick über den Stoffwechsel dieser Kranken zu erhalten, wären Versuche von sehr langer Dauer anzustellen.

Es mufs hierbei hervorgehoben werden, dafs nach einigen Autoren bei diesen Kranken besonders eine allgemeine Blässe als Zeichen der Konsumption hervortritt, während es andererseits Fälle giebt, bei denen dieses Zeichen sehr wenig, dagegen um so stärker der allgemeine Gewebsschwund hervortritt. Wie wir bei der Besprechung des Blutbefundes sehen werden, spielt bei diesen Kranken thatsächlich die allgemeine Konsumption eine viel gröfsere Rolle, als die Verschlechterung der Blutmischung; es handelt sich also bei diesen Kranken im Gegensatze zu den perniciös Anämischen in erster Linie um eine allgemeine Kachexie und erst in zweiter Linie um Anämie.

Im Urin fanden Stein und Jolles Nukleohiston, letzterer aufserdem Harnsäure und Xanthinbasen so stark vermehrt, wie man es sonst bei Leukämie findet. Diese Befunde, welche auf vermehrten

Zerfall von Kernsubstanzen der Zellen hindeuten, sind auffällig, da Jolles ausdrücklich angiebt, dafs bei seinen Patienten nur wenig Leukocyten im Blute und keine Zeichen gesteigerter Leukolyse vorhanden waren. Es ist somit einstweilen eine Erklärung dieser Befunde nicht möglich. Die sonstigen Beobachtungen über Ausscheidung von Harnsäure und Harnstoff von Köhn, Stadthagen und Morazewski lauten durchaus widersprechend, so dafs zunächst so viel zu konstatieren ist, dafs irgendwelche konstanten und charakteristischen Befunde im Urin bei diesen Kranken bisher nicht gefunden sind.

Eiweifs-Ausscheidungen können bei manchen Patienten, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, jahrelang vollständig fehlen und, soweit sich dies aus den sonstigen Mitteilungen beurteilen läfst, ist eine mehr als vorübergehende Albuminurie in der Regel als Folge weit vorgeschrittener Kachexie zu betrachten. Vorübergehend findet sie sich besonders in den febrilen Perioden der Krankheit.

Transitorische Glykosurie wurde von Goldschmidt in einem Falle beobachtet.

Hydropische Anschwellungen der Haut sind an den verschiedensten Stellen, z. B. im Gesicht, an den Augenlidern, den unteren Extremitäten und am Skrotum beobachtet worden, ebenso hydropische Ergüsse in die Pleura- und die Peritonealhöhle. Zum Teil mögen diese Hydropsien durch Druck auf die Lymphgefäfse, zum Teil aber auch, wie Langhans annimmt, durch Induration der Drüsen und Hemmung des Rücksflusses der Lymphe hervorgerufen werden.

Da man derartige Ödeme aber in den früheren Stadien trotz starker Drüsenschwellungen selten, und besonders selten in gröfserer Ausdehnung beobachtet, so wird man nicht fehlgehen, wenn man ihr Auftreten ebenfalls zum Teil als eine Folge der fortschreitenden Kachexie auffafst.

Dasselbe gilt für die Entwickelung **hämorrhagischer Diathesen,** welche sich bei Pseudoleukämischen in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung zuerst in retinalen Blutungen, später in solchen der verschiedenen Schleimhäute, sowie auch der äufseren Haut dokumentieren. Auch diese Phänomene sprechen für die Wirksamkeit deletärer Stoffe in der Zirkulation.

Das Auftreten von **Fieber** gehört zu den gewöhnlichsten Symptomen der Pseudoleukämie, und es dürften sich bei genauer Erhebung der Anamnese und bei dauernder Beobachtung wohl nur selten Fälle finden die, wie Wunderlich und Cohnheim berichten, gänzlich fieberfrei verlaufen. Monatelange fieberfreie Pausen sind häufige Erscheinungen, so dafs aus kürzeren Beobachtungen keine sicheren Schlüsse hierüber zu ziehen sind.

Bei den Fällen eigener Beobachtung ist mir keiner vorgekommen, der völlig fieberfrei verlaufen wäre.

In manchen Fällen bestehen fieberhafte Temperatursteigerungen, welche einen eigenartigen, auf- und absteigenden, sowie rekurrierenden Typus zeigen können, wie zuerst von Pel und Ebstein beobachtet wurde. Ebstein hat geglaubt, hiernach einen besonderen Typus der Pseudoleukämie als **„chronisches Rückfallfieber“** aufstellen zu sollen. Indes haben die neueren Beobachtungen ergeben, dafs hierzu keine Berechtigung vorliegt, denn von verschiedenen Autoren, wie Hansen, Völckers, Puritz, Kobler, Hohenemser u. a. sind ganz analoge Fiebertypen im Verlaufe von Sarkomen und Carcinomen der Lymphdrüsen, sowie auch der Leber und anderer innerer Organe beobachtet worden, so dafs dieser Fiebertypus für keine bestimmte Form von Drüsenerkrankung charakteristisch ist.

Man dachte ursprünglich bei diesen fieberhaften Formen an bakterielle Infektionen durch Tuberkel- und andere Bakterien. Indes habe ich in neuester Zeit zwei solche fieberhafte Fälle beobachtet, bei welchen derartige Infektionen ausgeschlossen waren. Die erste Beobachtung betraf einen Fall von Pseudoleukämie mit exquisitem Typus des rekurrierenden Fiebers, welcher weder intra vitam bakteriologische Befunde im Blut ergab, noch bei der Untersuchung der Lymphdrüsen post mortem Tuberkel- oder sonstige Bakterien aufwies.

Auch ein zweiter Fall von einfachem Lymphom mit verhältnismäfsig gutartigem Verlauf, den ich zur Zeit noch in Behandlung habe, zeigt von Zeit zu Zeit starke Fieberbewegungen, die nach Verlauf von einigen Tagen wieder schwinden und mehrmals von einer auffälligen Verkleinerung der Drüsen gefolgt sind. Bei diesem Patienten sind Blut-Aussaaten völlig steril geblieben, und auch eine exstirpierte Halsdrüse zeigte sich bei histologischer Untersuchung und nach Implantation in die Bauchhöhle zweier Kaninchen völlig bakterienfrei. Es handelte sich histologisch um eine einfache Drüsenhyperplasie (Lymphoma simplex).

Es geht aus allen diesen Beobachtungen hervor, dafs das Auftreten cyklischer Temperatursteigerungen keinen Grund abgiebt für die Aufstellung einer neuen Spezies von Pseudoleukämie, und es liegt ferner kein Grund vor, diese Fieber auf Bakterienwirkungen zurückzuführen. Bei einem meiner Patienten fiel das Auftreten der Fieberattacken, wie der intelligente Kranke selbst bemerkte, jedesmal mit einer deutlich palpablen Erweichung der vorher ziemlich derben Drüsen-Tumoren zusammen, und nach Ablauf jeder Fieberperiode liefs sich eine deutliche Verkleinerung der Drüsen nachweisen, die anstatt der ursprünglichen kugeligen Form eine abgeflachte Scheibenform annahmen.

Auch einer der oben erwähnten Fälle zeigte mehrfach nach den Fieberperioden eine Verkleinerung der Drüsen.

Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dafs irgendwelche aktiven Veränderungen in den Drüsenzellen zur Bildung und Ausschwemmung fiebererregender Produkte Veranlassung geben, zumal die erwähnten Beobachtungen über Nukleohiston- und vermehrte $\overline{U}$-Ausscheidung auf zeitweise gesteigerten Kernzerfall hinweisen, dessen Herkunft man wohl nicht mit Unrecht in den Drüsen suchen dürfte. Auch die weichere Konsistenz der Drüsen und die manchmal folgende Verkleinerung würden hierfür sprechen. Es sei hierbei an die Beobachtung von Rosenquist bei der Bothriocephalus-Anämie erinnert, bei welcher ebenfalls ein gesteigerter Eiweifszerfall mit dem Eintreten des Fiebers zusammenfällt und von diesem Autor als Ursache des Fiebers angesehen wird.

Symptome von seiten der Haut kommen aufserordentlich häufig vor. Aufser der Blässe der Haut, welche in sehr verschiedener Intensität vorhanden sein und manchmal ganz fehlen kann, findet sich öfters ein fahles, ins Graue spielendes Kolorit, welches an perniciöse Anämie erinnert, seltener ist ein deutlicher Icterus vorhanden.

Eine dunkle Hautpigmentierung, Melanose, ist von verschiedenen Seiten beschrieben worden. Nach Schlesinger kann dieselbe eine Folge der Arsentherapie sein (Arsenmelanose), sie kann ferner Folge des Kratzens wegen starken Hautjuckens sein, da manche Kranke an prurigoähnlichen Affektionen leiden, die lebhaften Juckreiz verursachen. Nach Neufser können auch Druckwirkung resp. lymphomatöse Infiltrationen im Bereiche des Bauchsympathikus und der Nebennieren mitspielen, so dafs hier eine Komplikation von Pseudoleukämie mit Morbus Addisonii vorliegt.

Pemphigus und Furunculosis, Purpura und Miliaria sind beobachtet worden, ferner beschrieben Joseph und Pinkus Knötchenbildungen in der Haut und tumorartige Bildungen, welche nach Pinkus denjenigen bei chronischer lymphoider Leukämie gleichen.

Hartnäckige Akne beobachtete ich bei zwei Kranken, und in einem Falle akneähnliche derbe Knötchen, welche disseminiert an der Brust auftraten, weiterhin zerfielen und eine schmierige Wundfläche darboten, deren Wände immer weiter zerfielen, so dafs schliefslich umfangreiche Substanzdefekte bis tief in die Subkutis entstanden.

Von seiten **der Lunge** können Respirationsstörungen auftreten, die sich häufig durch Druckwirkungen geschwollener mediastinaler oder bronchialer Drüsen erklären lassen. Ebenso sind pleurale hydropische

Ergüsse in den vorgeschrittenen Stadien wohl zum Teil auf Druckwirkungen auf die Lymphstämme zurückzuführen.

Unregelmäfsigkeiten **der Herzthätigkeit** können im Anfange ebenfalls aus Druckwirkungen hergeleitet werden, wenn der Vagus am Halse komprimiert wird, später können sich bei zunehmender Kachexie Degenerationen des Myocard mit Irregularität und Schwäche des Pulses entwickeln.

Die Magen-Darmthätigkeit ist in manchen Fällen gestört. Appetitlosigkeit, Gefühle von Vollsein im Leibe werden geklagt. Es bestehen oft Durchfälle, abwechselnd mit Perioden von Verstopfung.

In drei Fällen eigener Beobachtung, von denen der eine tödlich verlief, war bei wiederholter Untersuchung freie Salzsäure im Mageninhalte in mittlerer Menge vorhanden.

Leberschwellungen sind häufig nachweisbar.

Im übrigen können metastasische Lymphome in allen inneren Organ: Gehirn, Herzmuskel, Lunge, Leber, Nieren u. s. w. lokale Störungen hervorrufen.

Das Verhalten des Blutes.

Das Blut als Ganzes. In den ersten Stadien der pseudoleukämischen Erkrankung ist die Blutmischung häufig nur wenig alteriert. Mit dem Fortschreiten des Prozesses tritt eine allmählich zunehmende Anämie ein, welche zu Herabsetzung des spezifischen Gewichtes und der Färbekraft des Blutes führt. Während einer viermonatlichen fortlaufenden Beobachtung eines derartigen Patienten fand ich Schwankungen des spezif. Gewichtes des Blutes zwischen 1040 und 1046, und zwar zeigte sich jedesmal nach dem Überstehen fieberhafter Perioden das Gewicht erniedrigt.

Die roten Blutkörperchen zeigen nach den übereinstimmenden Angaben von Winiwarter, Laache, Geigel, Reinert, v. Limbeck, Westphal (2) u. a. eine Abnahme der Zahl, welche sich um so stärker ausspricht, je schwerer die Zeichen der Anämie und Kachexie bei den Kranken ausgeprägt sind. Im Beginne können die Zahlen völlig innerhalb der physiologischen Breite liegen, und auch sub finem vitae sinken sie nicht zu so extrem niedrigen Werten, wie bei der perniciösen Anämie. Westphal z. B. fand bei einem 35 Jahre alten Kellner auf der Höhe der Erkrankung 2,74 Mill. roter Blutkörperchen und drei Tage vor dem Tode im Zustande von starkem Marasmus 1,522 Mill. Laache berichtet von ziemlich vorgeschrittener Pseudoleukämie mit Zahlen der roten Blutkörperchen zwischen 3 und 4 Millionen.

Morphologisch zeigen sich hier ebenfalls sehr viel geringere Abweichungen als bei anderen schweren Anämien.

Die Durchschnittsgröfse der roten Blutkörperchen fand Laache nicht wesentlich gegen die Norm verändert.

Das Auftreten von Mikro- und Makrocyten, ebenso von Poikilocyten wird immer erst in vorgeschrittenen Stadien beobachtet und auch dann nur in geringem Mafse, ebenso gehört das Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den seltenen Erscheinungen in den späteren Stadien, und auch körnig degenerierte Zellen finden sich nur spärlich.

Der Hämoglobingehalt ist in denjenigen Fällen, welche ausgesprochene Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen zeigen, nach den Untersuchungen von Laache, Reinert, Westphal u. a. etwa in demselben Mafse herabgesetzt, wie die Zahl der Erythrocyten; es zeigt sich also hierin, dafs die vorhandenen roten Blutkörperchen nicht wesentlich in ihrer Zusammensetzung geändert sind.

Alle diese Erscheinungen an den roten Blutkörperchen — die mäfsige Herabsetzung der Zahl und dementsprechend des Hb-Gehaltes, die geringfügigen morphologischen Veränderungen an denselben — unterscheiden diese pseudoleukämischen Anämien in sehr augenfälliger Weise von anderen schweren, perniciösen Anämien, so dafs die von manchen Autoren geäufserte Annahme, dafs die Pseudoleukämie der sog. progressiven perniciösen Anämie zuzurechnen sei, schon hierdurch widerlegt wird.

Leukocyten. Über das Verhalten der Leukocyten bei dieser Erkrankung ist bereits gesagt, dafs die Diagnose des ganzen Krankheitszustandes auf dem Nachweis des Fehlens einer Leukocythämie basiert, und es genügt in einfachen Fällen schon die Besichtigung eines frischen Blutpräparates unter dem Mikroskope ohne irgend welche Instrumente zur Zählung, um die aleukämische Beschaffenheit desselben festzustellen.

Die Leukocyten zeigen ein wechselndes Verhalten, sowohl in Bezug auf ihre Mengenverhältnisse wie auch auf die Formen. Sehr häufig beobachtet man mäfsige Vermehrung der Leukocyten, und zwar scheint mir nach mehreren eigenen Beobachtungen die Leukocytenvermehrung mit Verschlechterung des Krankheitsbildes, besonders auch mit interkurrenten Fieberbewegungen zusammenzufallen, während in Zeiten der Besserung, ganz besonders wenn sich die Drüsen infolge der Therapie oder spontan verkleinern, die Leukocyten an Zahl abnehmen.

In Bezug auf das Vorkommen der einzelnen Leukocytenarten ist neuerdings von Ehrlich-Pincus der Satz aufgestellt worden, dafs, wenn auch keine absolute Leukocytenvermehrung vorliege, doch eine relative Lymphocytenvermehrung bei diesen

Perioden guten Allgemeinbefindens einhergeht, schliesslich aber doch in der Mehrzahl der Fälle zum Tode führt.

Die Perioden des Wohlbefindens fallen meist mit einer Verkleinerung und Verhärtung der Drüsen zusammen, das subjektive Befinden und der Kräftezustand heben sich in dieser Zeit, das Blut nimmt an Eiweissgehalt und Erythrocyten zu und die Temperatur ist normal. In einzelnen, allerdings nicht sehr häufigen Fällen, gehen die Drüsenschwellungen bis auf geringe Reste vollständig zurück, und die Kranken fühlen sich gesund und arbeitsfähig, indes selbst diese günstigen Erfolge sind manchmal trügerisch, denn es kommt nicht selten vor, dass nach längerer Zeit völligen Wohlbefindens oft ganz plötzlich die geringfügigen restierenden Drüsenknoten zu schwellen beginnen und sich in kurzer Frist wieder zu der früheren Mächtigkeit entwickeln.

Derartige überraschende Wechsel in den Erscheinungen sind keine Seltenheiten, und man muss daher mit der Erklärung von Heilungen sehr vorsichtig sein, da Recidive noch nach längerer Zeit auftreten können.

Die anatomischen Befunde.

Die anatomische Grundlage der Pseudoleukämie besteht in einer weit verbreiteten Erkrankung des lymphatischen Apparates einschliesslich der Milz, in vielen Fällen kompliziert durch metastatische Wucherungen lymphatischen Gewebes. Gegenüber der Leukämie ist diese Krankheit, abgesehen von dem Blutbefunde, dadurch unterschieden, dass bei ihr das Knochenmark primär nicht beteiligt ist, sondern nur in seltenen Fällen sekundär ergriffen wird, ein Ereignis, das gleichbedeutend mit dem Übergange in Leukämie sein dürfte.

Primäre Wucherungen des Knochenmarkes, welche nicht zu Leukämie, sondern zu schweren Anämien führen können, sowie Tumoren und Atrophien des Markes, die zu allgemeiner Kachexie führen, können unmöglich hierher gerechnet werden, wie am Schlusse dieses Kapitels näher ausgeführt werden wird.

Die makroskopischen anatomischen Veränderungen der Drüsen decken sich mit den Beobachtungen am Lebenden, denn auch bei der Obduktion zeigen sich als charakteristische Merkmale mehr oder minder mächtige Drüsenpackete, die aus Konvoluten einzelner Knoten von Erbs- bis Faustgrösse bestehen, welche nicht durchwuchert, sondern in ihren Kapseln eingeschlossen und leicht voneinander zu trennen sind. Auch bestehen keine Wucherungen in der Kontinuität auf die Haut und Nachbarorgane.

Die Drüsen sind teils von harter, teils von weicher Beschaffenheit, zeigen auf dem Durchschnitte ein grauweifses Aussehen und neigen nicht zur Verkäsung und Vereiterung. Selten werden cirkumskripte Nekrosen im Gewebe beobachtet, ebenso kann Amyloidentartung auftreten.

In manchen Fällen finden sich in den verschiedensten inneren Organen, wie Herz, Leber, Pankreas, Nieren, Lunge etc., gröfsere Tumoren, Knötchen oder flächenhafte Neubildungen von lymphatischem Gewebe, ferner können follikuläre Schwellungen im Rachen, Magen und Darmkanal bestehen.

In den meisten Fällen ist auch die Milz vergröfsert, zeigt eine mittlere Konsistenz und neben einer allgemeinen follikulären Hyperplasie häufig auch unregelmäfsige eingelagerte grauweifse lymphatische Herde.

Diese multiplen drüsigen Hyperplasien mit malignem Krankheitsverlaufe sind von Virchow wegen ihrer Neigung zur Metastasenbildung als „Lymphosarkome" bezeichnet worden, doch wird heute von den meisten Autoren der Begriff der „Lymphosarcomatosis" nicht für die generalisierten Lymphome der geschilderten Art gebraucht, sondern für die mehr regionär wuchernden Drüsensarkome, welche meist von den follikulären Apparaten der Rachenorgane oder den mediastinalen Drüsen ausgehen und nach Art echter Sarkome sich nicht auf das Organ beschränken, also nicht intrakapsulär bleiben, sondern auf die Umgebung überwuchern und vorzugsweise die benachbarten Drüsen angreifen, während die entfernteren häufig ganz frei bleiben können. Dieses meist sehr maligne Sarkom der Drüsen ruft wie alle malignen Tumoren ebenfalls Kachexie hervor, kann aber nach der Natur der pseudoleukämischen Erkrankungen nicht zu den anatomischen Grundlagen derselben gerechnet werden.

Nach den neueren Untersuchungen müssen wir **drei histologisch und ätiologisch verschiedene Drüsenerkrankungen** als anatomische Substrate der Pseudoleukämie annehmen,

1. **die einfache Drüsenhyperplasie**, das Lymphoma simplex;
2. **die tuberkulöse Drüsenhyperplasie**, das Lymphoma tuberculosum;
3. **die Drüsenhyperplasie bei tertiärer Syphilis**, das Lymphoma gummosum.

Wie wir sehen werden, ist das klinische Bild der Pseudoleukämie vollkommen das gleiche, mag die Drüsenhyperplasie auf Lymphomatosis

der ersten, zweiten oder dritten Gruppe beruhen. Es liegt daher durchaus kein Grund vor, die Lymphome der ersten Gruppe als „echte“ von denen der beiden anderen Gruppen abzusondern, vielmehr ist gerade durch diese Versuche der anatomisch-ätiologischen Differenzierung eine Kompliziertheit geschaffen worden, die um so weniger gerechtfertigt ist, als es selbst bei direkter Untersuchung der in vivo exstirpierten Drüsen oft ganz unmöglich ist, zu entscheiden, ob z. B. eine einfache Drüsenhyperplasie oder eine syphilitische vorhanden ist, und da ferner auch die tuberkulöse Grundlage oft nur sehr schwierig zu erkennen ist.

Solange wir also nicht feinere und sicherere Merkmale haben, um am Krankenbette und auch am Drüsenpräparate selbst die histologisch-ätiologische Frage der Drüsenschwellungen lösen zu können, ist es nicht berechtigt, nach diesen Kriterien von „echter“ und „unechter“ Pseudoleukämie zu sprechen, vielmehr wird die Diagnose „Pseudoleukämie“ nach den klinischen Befunden gestellt werden müssen, und man kann, falls es gelingt, die Natur der Drüsenschwellung zu erkennen, von **„Pseudoleukämie mit einfach lymphomatösem** oder **tuberkulösem** oder **gummösem Ursprung“** sprechen, wie wir von perniciöser Anämie intestinalen oder posthämorrhagischen oder toxischen Ursprungs sprechen.

1. **Das einfache Lymphom** zeigt nach Virchow eine harte Form, bei welcher vornehmlich das retikuläre Gewebe hyperplastisch geworden ist, und weichere Formen, bei welchen die zelligen Elemente vorwiegend an der Hyperplasie beteiligt sind. Es handelt sich in jedem Falle vorwiegend um eine Vermehrung der normalen Lymphzellen, um einfache hyperplastische Zustände und Übergänge von der harten in die weiche Form, d. h. zwischen zelliger und bindegewebiger Wucherung, sind häufig zu beobachten.

Diese Hyperplasie beschränkt sich nicht auf die Lymphdrüsen, sondern der gesamte lymphatische Apparat kann in Mitleidenschaft gezogen sein, und es finden sich demgemäfs häufig Hypertrophien der Follikel der Milz, des Darmtraktus, der Tonsillen.

Hierzu kommen die Metastasenbildungen, welche sich besonders in der Milz zu den follikulären Hyperplasien hinzugesellen und in fast allen Organen als verschieden grofse Tumoren auftreten können, welche im allgemeinen dieselbe Struktur aufweisen wie die hyperplastischen Lymphdrüsen.

Eosinophile Zellen sind von Goldmann u. a. in den lymphomatösen Tumoren gefunden worden, sie kommen aber keineswegs nur bei der einfachen Drüsenhyperplasie vor, sondern, wie F. Fischer nachgewiesen hat, auch bei dem tuberkulösen Lymphom.

2. **Das tuberkulöse Lymphom.** Die Tuberkulose der Lymphdrüsen ist eine häufige Erscheinung, speziell sind die ausgedehnten Knoten am Halse skrophulöser und tuberkulöser jüngerer Individuen sehr häufige Vorkommnisse. Diese Drüsenschwellungen zeigen in exquisiter Weise die Tendenz, sich von Drüse zu Drüse fortzupflanzen. Die Drüsen selbst erleiden eine käsige Erweichung, sie verschmelzen mit der Haut, gelangen zur Perforation und machen die bekannten fistulösen Drüseneiterungen.

Von diesen gewöhnlichen Formen der Lymphdrüsentuberkulose ist hier nicht die Rede. Vielmehr ist man schon seit längerer Zeit darauf aufmerksam geworden, dafs es **generalisierte, durchaus unter dem Bilde des malignen Lymphoms verlaufende Formen von Drüsentuberkulose** giebt, welche sich dadurch auszeichnen, dafs sie nicht zur Verkäsung neigen, häufig lange Zeit als anscheinend reine Lymphdrüsenhyperplasien bestehen können und in inneren Organen ganz ähnliche Metastasen von lymphatischem Zellgewebe machen können, wie das bei einfachen Lymphomen beobachtet wird. Schon von Wunderlich wurde auf die Verwandtschaft tuberkulöser Lymphome mit einfachen Lymphomen hingewiesen, auch die Befunde von Riesenzellen, welche Langhans in pseudoleukämischen Drüsen nachwies, sprachen für die Verwandtschaft mit Tuberkulose, und Delafield berichtete über eine generalisierte akute Lymphdrüsentuberkulose, welche das Bild des malignen Lymphoms hervorgerufen hatte.

Diese zunächst noch ungeklärten Beobachtungen erhielten ein ganz besonderes Interesse, als es Askanazy (1888) gelang, in einem ähnlich verlaufenen Falle febriler Pseudoleukämie besonders in den kleinen Lymphdrüsen Tuberkelbacillen mit Sicherheit nachzuweisen. Über einen ganz ähnlichen Fall berichtete sodann Waetzold, welcher es indes unentschieden liefs, ob die in seinem Falle vorhandene Miliartuberkulose als Komplikation zu einer bestehenden Pseudoleukämie hinzutrat. Auch Weishaupt fand Tuberkelbazillen in den geschwollenen Lymphdrüsen und machte darauf aufmerksam, dafs eine allgemeine Lymphdrüsentuberkulose unter dem Bilde einer Pseudoleukämie verlaufen könne, und zu derselben Ansicht gelangten Brentano und Tangl, welche die Virulenz der Tuberkelbazillen auch durch Verimpfung auf Tiere nachwiesen.

Weiterhin wurden von Fischer und Sabrazès derartige Fälle beobachtet, welche mikroskopisch keine Tuberkelbazillen in den Drüsen zeigten, dagegen bei Übertragung auf Tiere Tuberkulose erzeugten. Von Troje, Cordua, Jakusiel, Dietrich, Finzi, Ferrari und Caminotti u. a. sind Beobachtungen über diese merkwürdigen Formen von Drüsentuberkulose mit dem klinischen Bilde der Pseudoleukämie

gemacht worden, einen klaren Einblick aber über die Häufigkeit dieses Befundes hat erst eine umfassende Bearbeitung dieser Frage durch C. Sternberg gebracht, welcher bei dem verhältnismäfsig grofsen Materiale von 18 **Fällen klinischer Pseudoleukämie 15mal Tuberkulose** konstatierte.

Aus diesen neueren Untersuchungen geht hervor, 1. dafs es eine tuberkulöse generalisierte Lymphdrüsenschwellung mit Neigung zu lymphatischen Metastasen giebt, welche das typische klinische Bild der Pseudoleukämie zeigt, und 2. dafs diese spezifische Drüsenerkrankung wahrscheinlich einem sehr erheblichen Bruchteil aller Fälle von Pseudoleukämie zu Grunde liegt.

Es wirft sich nun naturgemäfs die Frage auf, ob diese Tuberkulose der Drüsen als eine wirklich spezifische tuberkulöse Drüsenkrankheit anzusehen ist, welche sich auf Grund unbekannter Einflüsse durch den Mangel an Verkäsung und die Neigung zu Metastasierung auszeichnet, oder ob die Tuberkulose der Drüsen nur als Sekundärinfektion eines einfachen Lymphoms anzusehen ist.

Über diese Frage haben sich die Autoren in verschiedener Weise geäufsert, indem z. B. Baumgarten und Fischer eine komplizierende Infektion annehmen, während Dietrich, Sternberg u. a. eine echte generalisierte Lymphdrüsentuberkulose als Grundlage pseudoleukämischer Erkrankungen annehmen.

Die Entscheidung über diese Frage mufs einesteils die histologische, andererseits die bakteriologische Untersuchung liefern, und es ist dabei an die ersten Mitteilungen von Virchow zu erinnern, welcher den mikroskopischen Bau der Lymphome dahin charakterisierte, dafs er eine Stellung zwischen den Tuberkeln und dem Sarkom einnehme. Nach den neuesten Untersuchungen von Sternberg handelt es sich hier nicht um eine reine Hyperplasie des Gewebes, sondern es finden sich in diesen Drüsen eigenartige Zellen in grofser Masse, welche ein- oder mehrkernig mit reichlichem Protoplasma und grofsen runden polymorphen, intensiv gefärbten Kernen an Geschwulstzellen erinnern, und es finden sich Übergänge der Endothelzellen der Kapillaren in diese grofsen Formen. Eine Tendenz zur Verkäsung besteht, wie gesagt, nicht, doch finden sich nach Sternberg nicht selten anämisch-nekrotische Herde, zumal in den metastatischen Herden der verschiedenen Organe, in deren Gewebe sich manchmal typische Riesenzellen finden. Tuberkelbazillen lassen sich nicht immer in diesen Drüsen nachweisen, dagegen sind bei einigen Autoren trotzdem Impfversuche auf Tiere positiv ausgefallen.

Man wird nach diesen Angaben in Zukunft unterscheiden müssen zwischen solchen Lymphomen, welche das histologische Bild der einfachen Drüsenhyperplasie mit vereinzelten eingesprengten Tuberkeln oder Riesenzellen mit Tuberkelbazillen zeigen und solchen, welche die histologisch veränderten Strukturverhältnisse nach Sternberg zeigen, denn es ist wohl möglich, dafs die erste Gruppe als einfache Sekundärinfektion eines bestehenden Lymphoma simplex durch Tuberkelkeime, die zweite Gruppe als spezifische tuberkulöse Drüsenaffektion anzusehen ist.

Zur definitiven Beurteilung dieser schwierigen Fragen reicht das bisherige Beobachtungsmaterial noch nicht aus; so viel steht jedenfalls fest, dafs ein nicht kleiner Teil aller Fälle von Pseudoleukämie auf einer Drüsenschwellung mit tuberkulöser Infektion der Drüsen beruht, und dafs diese Form weder durch einen besonderen Krankheitsverlauf, noch durch besondere Symptome charakterisiert ist, da der Blutbefund, wie auch das Auftreten von Fieber, ja sogar die erheblichen Besserungen des Krankheitszustandes nach Arsengebrauch sich hier in ganz gleicher Weise verhalten, wie beim Lymphoma simplex.

3. Das gummöse Lymphom. Es ist bekannt, dafs, so häufig auch Drüsenschwellungen im sekundären Stadium der Syphilis beobachtet werden, doch die eigentlichen gummösen Bildungen in den Lymphdrüsen verhältnismäfsig sehr selten sind. Diese Thatsache ist von den besten Kennern der Syphilis, von Ricord, Neumann, Virchow, Fournier u. a. anerkannt worden, und die interessante Litteratur über diesen Gegenstand ist zum Teil von Lustgarten, neuerdings in sehr übersichtlicher Weise von Löwenbach zusammengestellt worden. Hieraus geht hervor, dafs die an und für sich seltene tertiäre, d. h. gummöse Drüsensyphilis durchaus das klinische Bild des malignen Lymphoms zeigen kann, und es finden sich Äufserungen der erfahrensten Chirurgen, wie Langenbeck und Esmarch, welche dahin gehen, dafs durch die genaueste klinische Untersuchung diese gummösen Lymphome mit Sicherheit oft nicht von den einfachen Lymphomen zu trennen sind, ja dafs sogar nach Exstirpation der Drüsen das histologische Bild keineswegs immer mit Sicherheit Aufschlufs über die Natur der Lymphdrüsenschwellung giebt. Thatsächlich haben die erfahrensten Chirurgen gelegentlich Exstirpationen an Drüsen vorgenommen, welche als maligne Lymphome imponierten, sich jedoch de facto als gummöse Lymphome erwiesen, und andererseits geht aus Publikationen von Ramage, Lannois und Lemoine, v. Zeifsl, Guttmann, Montgomery und Löwenbach hervor, dafs in zahlreichen Fällen von multipler Lymphdrüsenschwellung mit dem Charakter

Wie anfangs erwähnt, hat man versucht, die reinen Hyperplasien der ersten Gruppe den tuberkulösen und gummösen Lymphomen als „wirkliche“ oder „echte“ Pseudoleukämien gegenüberzustellen und zwar auf Grund folgender Kriterien:

1. auf Grund der anatomischen Veränderungen der Drüsen;
2. auf Grund des Blutbefundes und
3. wegen der nahen Beziehungen der ersten Gruppe zur Leukämie.

Dafs diese Unterscheidungen aufserordentlich verwirrend gewirkt haben, ist bereits im Anfange dieses Kapitels hervorgehoben worden, denn wenn man eine „wirkliche“ oder „echte“ Pseudoleukämie (auf deutsch: falsche Leukämie) von einer „falschen“ oder „unechten“ scheiden soll, so kommt man zu sprachlichen und begrifflichen Unmöglichkeiten, welche schliefslich jede Logik und damit auch jede Verständigung über den Krankheitsbegriff selbst ausschliefsen.

Thatsächlich haben wir gesehen, dafs die anatomischen Unterscheidungen der verschiedenen Drüsen-Erkrankungen so unsicher sind, dafs auch heute noch der Ausspruch von Virchow über „die geringfügige Rolle der mikroskopischen Untersuchung“ gilt: „kann sie ja nicht einmal zeigen, ob man syphilitische, leukämische pseudoleukämische oder andere Drüsenschwellung vor sich hat, da eben alle diese auf Hyperplasie der Lymphzellen beruhen.“ Wir können also der klinischen Diagnose selbst an exstirpierten Drüsen keineswegs immer eine sichere anatomische Grundlage geben.

Der zweite Punkt, dafs der Blutbefund die Fälle der reinen Hyperplasie von den anderen Formen unterscheiden lasse, ist bereits oben als nicht haltbar erwiesen worden.

Drittens ist das einfache Lymphom in besonders nahe Beziehungen zur Leukämie gebracht worden, weil in einzelnen Fällen ein Übergang in Leukämie beobachtet wurde, und man hat diese Form als „aleukämisches Vorstadium der Leukämie“ bezeichnet, ja man ist so weit gegangen, zu behaupten, dafs jede sogenannte echte Pseudoleukämie nichts weiter sei, als ein aleukämisches Vorstadium, und dafs das leukämische Endstadium nur aus dem Grunde in vielen Fällen nicht zur Beobachtung käme, weil der tödliche Ausgang schon vorher eintrete.

Gegenüber dieser Auffassung ist zunächst geltend zu machen, dafs die Beobachtungen von dem Übergang einer Pseudoleukämie in Leukämie einer eingehenden Kritik zum Teil nicht Stand halten, weil der hämatologische Befund in vielen Fällen keineswegs einwandfrei erhoben

worden ist und daher berechtigte Zweifel bestehen, ob es sich wirklich um ein leukämisches Blutbild gehandelt hat. Jedenfalls dürfte der Übergang einer Pseudoleukämie in echte Leukämie ein sehr seltenes Ereignis sein. Aber abgesehen hiervon berechtigt nichts dazu, wegen eines gelegentlichen Überganges unserer Erkrankung in Leukämie von einem aleukämischen Vorstadium zu sprechen, denn wir wissen, dafs z. B. auch chronische Malariakachexie, ja sogar perniciöse Anämie gelegentlich in Leukämie übergehen können, und es wird trotzdem niemandem einfallen, hierbei von aleukämischen Krankheiten zu sprechen.

Die älteren Mitteilungen über derartige Übergänge von Pseudoleukämie in Leukämie sind nicht einwandsfrei, dagegen sprechen die Beobachtungen von Fleischer und Penzold, Kühnau und Weifs, sowie von Brandenburg dafür, dafs thatsächlich derartige Übergänge vorkommen, bei denen das leukämisch gewordene Blut vorzugsweise den mononukleären Zelltypus aufweist.

Bei der aufserordentlichen Seltenheit dieses Überganges in Leukämie ist es nicht angängig, den reinen Lymphomen hiernach eine besondere Stellung zu vindizieren, zumal es keineswegs ausgeschlossen ist, dafs auch die tuberkulösen Lymphome, die nach Sternberg's Statistik viel häufiger der Pseudoleukämie zu Grunde liegen, als man früher ahnte, gelegentlich in Leukämie übergehen können. Es ist mir ferner sehr fraglich, ob nicht manche echte Leukämie mit lymphoidem Blutbefunde in den ersten Stadien der Entwickelung durch die verhältnismäfsig spärliche Einschwemmung von Zellen in die Blutbahn fälschlicherweise als Pseudoleukämie angesprochen worden ist.

Schliefslich zeigt auch das Drüsensarkom, welches von allen Autoren nicht zu den pseudoleukämischen Prozessen gerechnet wird, manchmal eine nahe Verwandtschaft mit der Leukämie, wie ein Fall von Straufs beweist, welcher klinisch als lymphoide Leukämie aufgefafst und von Virchow als Sarkomatose besonders der langen Röhrenknochen demonstriert wurde.

Viel wichtiger als diese Versuche, unter den pseudoleukämischen Erkrankungen künstliche Trennungen auf ganz unsicherer Basis vorzunehmen, scheint mir die Aufgabe, **diese Erkrankungen von multiplen symptomatischen Drüsenschwellungen zu unterscheiden,** die sich im Gefolge so vieler Krankheiten entwickeln.

Bei zahlreichen Infektionskrankheiten, besonders bei Skrophulose und sekundärer Syphilis finden wir generalisierte Drüsentumoren, die im allgemeinen wohl kleiner als die pseudoleukämischen sind, im übrigen aber sich histologisch in nichts von diesen unterscheiden, und auch der Blutbefund kann in allen diesen verschiedenen Fällen der gleiche sein.

Das einzige echte Unterscheidungsmerkmal dieser verschiedenen Drüsenerkrankungen ist darin zu suchen, dafs **bei der Pseudoleukämie der Gesamtorganismus erkrankt ist,** dafs eine progrediente Kachexie vorhanden ist, die mit allgemeiner Abmagerung, häufig mit Fieber, Albuminurie und hämorrhagischer Diathese den Eindruck einer Allgemeininfektion macht, während die einfache Lymphadenitis symptomatica ein rein lokales Leiden darstellt.

Mit diesem Kriterium allein können wir eine sichere Differentialdiagnose unter all' diesen verschiedenen Drüsenerkrankungen stellen, nicht aber mit der Untersuchung des Blutes, denn vielfach ist dieses Organ an der allgemeinen Kachexie durchaus nicht besonders stark beteiligt.

Wir gelangen aber mit dieser Definition noch einen Schritt weiter in der Erkenntnis der pseudoleukämischen Erkrankungen.

Handelt es sich bei diesen Erkrankungen, wie wir annehmen, um eine protoplasmazerstörende Infektion des Gesamtorganismus, so müssen wir annehmen, **dafs diese Giftstoffe aus den hyperplastischen Drüsen stammen.** Man gelangt zu dieser Annahme zunächst per exclusionem, denn es finden sich bei Pseudoleukämischen weder intra vitam, noch post mostem irgend welche Veränderungen, welche auf eine anderweitige Produktion dieser Gifte hindeuten, speziell ist die Darmfunktion bei vielen dieser Kranken so vollständig normal, dafs an Intoxikation von dieser Sphäre her nicht gedacht werden kann. Auch die fiebermachende Wirkung dieser Stoffe kann nicht auf eine Bakterienwirkung zurückgeführt werden, da trotz Fiebers manche Lymphome völlig bakterienfrei sind und sich auch in der Blutbahn keine Bakterien nachweisen lassen.

Direkt läfst sich dieser Einflufs der Lymphadenie auf den Gesamtorganismus bei denjenigen Fällen beobachten, die zeitweilige Remissionen der Kachexie oder wohl gar eine völlige Wiederherstellung erfahren. Hier sieht man, wie die Besserung des Befindens einer Verkleinerung und besonders einer Verhärtung der Drüsen folgt, während umgekehrt mit dem Aufspriefsen neuer Drüsenschwellungen, mit dem Wachstum der vorhandenen ein Fortschreiten der Kachexie einhergeht, und wenn dann schliefslich bei der Obduktion aufser der Wucherung des lymphatischen Gewebes nur sekundäre Organveränderungen, Verfettungen, Blutungen etc. gefunden werden, wenn im Drüsengewebe keinerlei parasitäre Gebilde vorhanden sind, welche den schweren allgemeinen Marasmus zu erklären vermögen, so bleibt nur der Schlufs übrig, dafs die Hyperplasien des Drüsengewebes selbst es sind, die erstens einen deletären Einflufs auf den Gesamtorganismus und zweitens einen Reiz auf die verschiedensten lympha-

tischen Apparate ausüben, infolgedessen schliefslich oft eine ganz universelle Lymphadenie entsteht.

Der Schlüssel zu diesem malignen Verhalten des hyperplastischen Drüsengewebes ist uns heute nicht mehr so verborgen, seitdem Erfahrungen über die Funktionen anderer drüsiger Organe, wie der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren und Ovarien vorliegen, welche gezeigt haben, dafs diesen Organen eigentümliche sekretorische Funktionen zukommen, welche man gegenüber den früher bereits bekannten Funktionen als „innere Sekretionen“ bezeichnet. Dafs diese inneren Sekrete der Drüsen sowohl durch ein Fehlen, wie durch ein Übermafs die schwersten Störungen des Allgemeinbefindens hervorrufen, ist heute durch zahlreiche Beobachtungen bei Erkrankungen und Exstirpationen dieser Organe festgestellt, und es liegt aufserordentlich nahe, auch bei dem lymphatischen Apparate neben den altbekannten physiologischen Funktionen eine innere Sekretion anzunehmen, welche bei hyperplastischen Zuständen unter Umständen zu einer solchen quantitativen oder qualitativen Mächtigkeit sich steigern kann, dafs hieraus toxische Wirkungen auf den Gesamtorganismus und auch auf andere Drüsenregionen resultieren.

Mit dieser Annahme würden wir gleichzeitig für die sonst ganz unverständliche Thatsache der aufserordentlichen Gleichartigkeit des klinischen Bildes der Pseudoleukämie die einfachste Erklärung haben, denn, mag die Drüsenschwellung auf einer reinen Hyperplasie beruhen, mag eine tuberkulöse Infektion des geschilderten gutartigen, nicht zur Verkäsung und Vereiterung neigenden Typus vorhanden sein, oder mag ferner das syphilitische Virus die Grundlage des Leidens bilden, so kann man sich sehr wohl vorstellen, dafs der Verlauf des Leidens durch den mehr oder minder bösartigen Charakter des die Drüsen infizierenden Leidens beeinflufst wird, dafs aber die eigentümliche Kachexie in jedem Falle ganz gleichartig durch die übermäfsige Sekretion der gewucherten Drüsensubstanz hervorgerufen sei.

Ob diese toxische Wirkung sich bei Drüsenschwellungen durch kumulative Wirkung des inneren Sekretes infolge des manchmal Jahre langen Bestehens solcher Drüsenschwellungen einstellt und ob eine Disposition des Organismus bei einzelnen Menschen die toxische und irritative Wirkung dieser Stoffe begünstigt, ist einstweilen nicht sicher zu sagen, doch ergiebt die Beobachtung in der Praxis, dafs der alte humoralpathologische Begriff der „lymphatischen Konstitution“ auch heute noch in dem Sinne zu Recht besteht, dafs es Menschen giebt, welche auf jede geringfügige Infektion mit auffällig heftiger Lymphangitis und Lymphadenitis reagieren, während andere

Menschen eine ebenso auffällige Widerstandsfähigkeit der lymphatischen Apparate zeigen. Es liegt deshalb sehr nahe, anzunehmen, dafs die Entstehung einer Pseudoleukämie durch eine Disposition des lymphatischen Systems begünstigt wird.

Ob die lymphatischen Herde in den verschiedenen Organen als wirkliche Metastasen und Proliferationen lymphatischer Zellen in fremdartigen Geweben aufzufassen sind, oder ob es sich hierbei um Reizungen gewisser lymphatischer Komponenten dieser Gewebe im Sinne von E. Neumann (vgl. S. 314) handelt, mufs einstweilen dahingestellt bleiben.

Des Weiteren wird durch die Annahme, dafs die Pseudoleukämie eine durch Intoxikation von seiten der hyperplastischen Drüsen hervorgerufene Kachexie sei, das vielumstrittene **Verhältnis dieser Krankheit zu der echten Leukämie** geklärt, denn hieraus ergiebt sich, wie auch die ganze sonstige klinische Forschung lehrt, dafs keine einzige der verschiedenen Arten des Lymphoms eine besondere Verwandtschaft zur Leukämie besitzt oder etwa als „aleukämisches Vorstadium“ oder als „echte“ Pseudoleukämie aufzufassen ist, sondern hiernach ist die Pseudoleukämie ein geschlossenes Krankheitsbild, dessen ätiologische und anatomische Basis eine verschiedene sein kann, das aber an und für sich mit Leukämie garnichts zu thun hat, da keinerlei Anzeichen einer Knochenmarksaffektion im Blute oder sonstwie vorhanden sind, vielmehr weder die hämoglobinhaltigen noch die farblosen Vorstufen der Blutzellen bei diesen Kranken im Blute irgendwie charakteristisch verändert sind.

Wenn sich eine echte Leukämie aus einer Pseudoleukämie entwickelt, so ist dies ein interessantes Ereignis, denn es zeigt, dafs die toxischen Stoffe so intensiv in ihrer Wirkung oder so reichlich an Menge produziert werden, dafs sie eine Proliferation der Markzellen hervorzurufen imstande sind, und wir kommen auf diesem Wege der klinischen Beweisführung zu derselben Auffassung dieser Verhältnisse, welche auf Grund anatomischer Forschungen zuerst von E. Neumann ausgesprochen ist und neuerdings von Pappenheim in folgender Weise kurz formuliert wird: „befällt der krankhafte Wachstums-Reiz zuerst oder allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert blofs Pseudoleukämie; wird in gleicher Weise das Knochenmark ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukämie.“

Bei dieser vollkommenen Übereinstimmung der klinischen und anatomischen Untersuchungsergebnisse dürften die bisher allzusehr in den Vordergrund gestellten Fragen nach der Natur der Drüsenschwel-

lungen und nach ihrem Verhältnis zur Leukämie zwar keineswegs als unwichtig anzusehen sein, man wird ihnen aber die entscheidende Rolle für die Diagnose der Krankheit nicht mehr zugestehen können und daher unnatürliche Scheidungen unter ganz gleichartigen Krankheiten vermeiden, die eine klare Übersicht auf diesem Krankheitsgebiete sehr erschwert haben.

Die Prognose.

Die Prognose dieser Krankheit ist von vornherein stets sehr zweifelhaft. Erst im weiteren Verlaufe des Leidens gewinnt man sichere Anhaltepunkte, indem bei einem Teil der Kranken trotz aller therapeutischen Einwirkungen wenig oder gar keine Besserungen erzielt werden, so dafs man annehmen mufs, dafs hier entweder die Produktion von Giftstoffen eine besonders intensive oder die Widerstandsfähigkeit des Organismus eine so geringe ist, dafs die Kachexie unaufhaltsam vorwärts schreitet.

Günstiger stellt sich die Prognose in Bezug auf die Dauer der Krankheit, wenn längere Remissionen im Krankheitsbilde auftreten, wenn die Drüsen sich dabei deutlich verkleinern und verhärten, und der allgemeine Ernährungszustand sich bessert. Man kann in solchen Fällen annehmen, dafs, wenn auch vielleicht keine Heilung erzielt wird, doch das Leben über Jahre gefristet werden kann.

Am günstigsten dürften die Fälle zu beurteilen sein, welche auf syphilitischer Basis beruhen, denn hier verschwinden die Drüsenschwellungen und die Kachexie nach Jodgebrauch, wie die französischen Autoren berichten, „comme par enchantement."

Aber selbst bei den günstig verlaufenden Fällen wird man die Gefahr des Rezidivierens stets im Auge behalten müssen.

Die Therapie.

Nach aller Erfahrung müssen wir annehmen, dafs in der Mehrzahl der Fälle der Anstofs zur Entwickelung der generalisierten Lymphdrüsenschwellung von einer längere Zeit hindurch bestehenden, oft ganz symptomlosen Schwellung einer solitären Drüse oder eines begrenzten Drüsenpacketes aus erfolgt, das vielleicht Jahre hindurch für nichts weiter als einen kleinen Schönheitsfehler, z. B. beim Sitze am Halse, angesehen worden ist. Diese solitären Drüsentumoren sind aber, wie wir sahen, nur scheinbar inaktiv, in Wirklichkeit können sie sehr aktive Stoffe produzieren, welche zur Infektion weiterer Drüsen einerseits und zur Kachexie andererseits führen können.

Ich halte es deshalb für die erste therapeutische Pflicht, derartige solitäre Drüsentumoren nicht als ganz indifferente

Gebilde anzusehen und jahrelang bestehen zu lassen, sondern glaube, dafs es unbedingt geboten ist, **solche Drüsen zu exstirpieren,** falls sie nicht auf interne Medikation, Soolbäder etc. schwinden, eingedenk des Billroth'schen Spruches, dafs man diesen Drüsen niemals ansehen kann, was aus ihnen schliefslich werden wird. Thatsächlich finden sich bei den Exstirpationen solcher anscheinend solitären Drüsen fast immer reichliche kleinere Drüsentumoren in der Umgebung, die der Palpation nicht zugänglich waren, so dafs sich gerade hieraus in aller Deutlichkeit ergiebt, dafs der primäre Drüsentumor keineswegs inaktiv war, sondern eine zunächst regionäre Infektion veranlafst hat, deren weitere Folge vielleicht eine Allgemeininfektion gewesen wäre.

Ich halte die prophylaktische Entfernung solcher isolierter Drüsenschwellungen für die beste Schutzmafsregel besonders bei solchen Individuen, welche an und für sich schwächlich sind und vielleicht schon in ihrer Kindheit eine Neigung zu Drüsenschwellungen gezeigt haben.

Die Beseitigung der voll ausgebildeten Lymphome auf chirurgischem, operativem Wege dürfte nur in den seltensten Fällen ausführbar sein, schon wegen der Multiplizität der Drüsenschwellungen, und ferner wegen der Unmöglichkeit einer radikalen Beseitigung aller geschwollenen Drüsen, so dafs die zurückbleibenden Reste stets zum Ausgangspunkt von Recidiven werden können. Es wird deshalb seit Billroth, dem sich auch Winiwarter u. a. anschliefsen, das Hauptgewicht auf die innere Therapie gelegt, und Kundrat ist sogar der Ansicht, dafs bei der Operation von Lymphosarkomen die Weiterwucherung der Geschwulst durch Eröffnung neuer Lymphbahnen begünstigt werde.

Durch Hinzutreten einer Eiterung (Eisenmenger), besonders eines Erysipels (Ricochon) sind in einigen Fällen die Lymphome geschwunden, allerdings anscheinend nur vorübergehend.

Durch **intraparenchymatöse Einspritzungen** verschiedener Mittel hat man versucht, die Drüsen zur Verödung und Schrumpfung zu bringen, und von Billroth wird über Versuche mit Einspritzungen vom Jodtinktur, Jodjodkalium, Höllenstein, Chinin etc. berichtet, die aber ebenso wie die Galvanopunktur unwirksam blieben.

Am meisten haben sich von diesen intraparenchymatösen Injektionen diejenigen mit **Arsenik** bewährt, welche von vielen Chirurgen bevorzugt werden. So verwendet Karewski eine Mischung von Solut. Fowleri mit Aqu. destill. zu gleichen Teilen mit 0,5% acid. carbolic. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dafs der Zusatz von Spiritus und Lavendelspiritus zu der Kaliumverbindung des Arsens in der Fowler-

schen Lösung an und für sich als unnötig reizend zu bezeichnen ist, und dafs der Karbolsäure-Zusatz überhaupt überflüssig ist, da die arsenige Säure an sich ein Antiseptikum ist. Es empfiehlt sich also für diese Injektionen das reine und reizlosere Natr. arsenicosum. Aber auch abgesehen hiervon, scheint mir nach fremden und eigenen Beobachtungen die Injektion des Arsens in die Drüsen keinen Vorzug vor der internen resp. subkutanen Anwendung zu haben, sondern dort wie hier handelt es sich nicht um eine lokale Wirkung, sondern das Arsen gelangt in die gesamte Säftezirkulation und wirkt — wenn man so sagen soll — vom Centrum aus.

Über die Art dieser Wirksamkeit des Arsens fehlt uns bis heute noch jede Vorstellung, es bleibt aber die Thatsache bestehen, dafs nicht nur das einfache Lymphom, sondern sogar das Lymphosarkom Rückbildungen unter Arsengebrauch erfahren, die bei der ersten Gruppe zu Heilungen führen können. Ebenso halte ich es für sicher, dafs auch das tuberkulöse Lymphom durch Arsenik beeinflufst wird, denn hierfür sprechen u. a. die Beobachtungen von Karewski, dessen einer Patient durch Arsen geheilt wurde, aber später an Tuberkulose zu Grunde ging.

Man wird nach allen bisherigen Erfahrungen das Hauptgewicht nicht auf die lokale Einverleibung des Arsens in die Drüsen, sondern auf die innere Darreichung des Arsens legen müssen, und hier ist wieder zu berücksichtigen, dafs bei der Einverleibung per os unzweifelhaft leichter Intoxikationen eintreten, als bei subkutaner Applikation. Da nun, wie alle Erfahrungen gelehrt haben, gerade bei diesen Krankheitsfällen möglichst hohe Arsendosen gegeben werden müssen, und da diese Gaben lange Zeit hindurch fortgesetzt werden müssen, so scheint mir die subkutane Applikation des 1 % Liqu. Natr. arsenicos. nach der Vorschrift von v. Ziemssen (s. S. 248) am zweckmäfsigsten. Man beginnt mit der Injektion von 0,1 ccm (1 Teilstrich der Pravaz-Spritze) = 1 mgr acid. arsenicos. und steigt bis auf 2,0 ccm = 0,02 acid. arsenicos. pro die. Mehrmonatliche Behandlung ist nötig, wobei man zeitweise Pausen einschieben kann.

Ich habe in letzter Zeit mit dieser Therapie ohne jede Vergiftungserscheinungen bei dreimonatlicher Behandlung eine auffällige Verkleinerung der Drüsen eines einfachen Lymphoms beobachtet. Die kugelrunden, bis faustgrofsen Tumoren wandelten sich zu flachen Scheiben um, narbige Stränge teilten die Drüsen in kleine Abteilungen, dabei wurden die Drüsen hart, gleichsam fibrös sich anfühlend. Zeitweise traten ohne nachweisbaren Grund bei diesem Patienten Fiebersteigerungen auf, welche übrigens durch Salicyl (Aspirin) zu unterdrücken waren, mit Störungen des Appetits und allgemeinem Unwohlsein verliefen, aber ohne Zeichen von Arsenintoxikation. Während des Fiebers erschien stets die eine oder andere Drüse auffällig weich, und hinterher bildete sich an diesen Stellen deutliche Schrumpfung aus. Eine Probepunktion konnte ich leider nicht machen.

Das Allgemeinbefinden dieses Patienten hob sich in erfreulichster Weise unter dieser Therapie und guter Ernährung. Im Anfang bestand polynukleäre Leukocytose, später ganz normales Verhalten der Blutzellen.

Über einen sehr günstigen Erfolg mit subkutaner Einspritzung von Fowler'scher Lösung berichtet Katzenstein, welcher mit 0,1 solut. Fowler. beginnend, auf 1,0, später sogar bis zweimal 1,0 ccm pro die stieg und diese Behandlung mit Pausen 6 Monate hindurch fortführte, wonach in diesem, auch von v. Ziemssen diagnostizierten anscheinend schweren Pseudoleukämie-Falle alle Drüsen schwanden und der Patient auch noch 5 Monate später gesund war.

Hält man die erwähnte v. Ziemssen'sche 1% Lösung von Natr. arsenicos. klar und unzersetzt und macht man die Einspritzungen am besten am Rücken unter allen aseptischen Kautelen, so treten keine schweren lokalen Reizerscheinungen auf, und der Schmerz unmittelbar nach der Injektion ist selbst bei den gröfseren Dosen gering.

Auch mit der Einverleibung des Arsens per os sind seit Billroth von vielen Seiten günstige Erfahrungen gemacht worden, wenn auch, wie gesagt, Vergiftungserscheinungen bei den gröfseren Dosen leichter eintreten. Es sind hierbei verwendet worden: acid. arsenicos. in Pillenform, die Fowler'sche Lösung und die natürlichen Arsenwässer von Roncegno, Levico, Srebrenica, von denen die Quelle von Roncegno in 1 Liter neben ca. 3,0 g schwefelsaurem Eisenoxyd 0,1 arsensaures Natron und ca. ebensoviel Arsensäure, die stärkere Quelle von Levico neben 2,5 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,008 arsenige Säure und die Guberquelle neben 0,37 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,006 arsenige Säure enthält.

Einen sehr günstigen Erfolg von dem Gebrauche des Levikowassers sah ich vor 5 Jahren bei einem jungen Arzte, welcher mit multiplen Lymphdrüsenschwellungen in der Inguinalgegend erkrankte, ohne dafs eine Spur von geschlechtlicher Infektion vorlag. In kurzer Frist schwollen auch die vorderen Halsdrüsen, die cervikalen und axillaren sowie auch deutlich palpabel die retroperitonealen Drüsen an, zum Teil zu beträchtlichen Packeten. Eine nennenswerte Kachexie war noch nicht eingetreten, die roten Blutkörperchen waren intakt, es bestand eine leichte neutrophile Leukocytose.

Der Patient gebrauchte auf meinen Rat eine intensive Arsenkur und nahm während mehrerer Monate hintereinander 15 Flaschen Levico-Wasser ein, bei reichlicher und guter Ernährung sowie Bädern und viel Aufenthalt im Freien. Die Drüsen schwollen bis auf geringe Reste in der Inguinalgegend ab, der Patient ist seitdem fähig, eine ausgedehnte Praxis zu treiben und ist, abgesehen von gelegentlich auftretenden kleinen Schwellungen der Inguinaldrüsen, die stets bald wieder zurückgehen, in diesen 5 Jahren blühend gesund geblieben.

Das Arsen ist keineswegs als ein Spezifikum gegen pseudoleukämische Lymphome anzusehen, denn in nicht seltenen Fällen bleibt eine günstige Wirkung bei dieser Anwendung aus, indes ist es die Frage, ob diese ungünstigen Erfolge nicht erstens darauf zurück-

zuführen sind, dafs die Arsentherapie in einem zu weit vorgeschrittenen Stadium begonnen wurde, und zweitens, dafs sie in zu unregelmäfsiger und nicht genügend hoch steigender Dosis durchgeführt wurde. Der letzte Punkt ist bei einer ambulanten Behandlung wohl zu berücksichtigen, und wer die Schwierigkeiten kennt, eine solche steigende Arsenbehandlung in der nötigen Regelmäfsigkeit und ohne schädliche Nebenwirkung durchzuführen, wird von vornherein darauf dringen müssen, dafs die Patienten sich in stationäre Behandlung unter dauernder ärztlicher Kontrolle begeben, ein Erfordernis, das sich auch aus den gleich zu besprechenden diätetischen Rücksichten ergiebt.

Von schädlichen Nebenwirkungen des Arsens sind aufser den gewöhnlichen Zeichen des Druckes in der Magengegend, trockenen Mundes, Durchfällen, Conjunctivitis etc. besonders lästige juckende Hautausschläge und Melanose der Haut zu berücksichtigen, die sich zu den an und für sich häufig bestehenden Exanthemen hinzugesellen und bei Aussetzen des Arsens wieder schwinden.

Auch Fieberbewegungen können hiernach auftreten, sog. „Arsenfieber“ (Karewski), die bei der Deutung solcher Fälle, wie sie Pel und Ebstein beschrieben, immer zu berücksichtigen sind.

Von Medikamenten kommt neben dem Arsen vorzugsweise **das Jod** in Betracht. Bei den gummösen Lymphomen wirkt es nach den Berichten besonders französischer Autoren mit geradezu zauberhafter Sicherheit und Schnelligkeit, aber — wie wir schon oben bemerkten — schwinden auch Lymphome, die sicher nicht syphilitischer Natur sind, manchmal in auffälliger Weise auf Jod-Gebrauch. Man sollte daher in jedem derartigen Falle wenigstens einen Versuch mit Jodnatrium zu 1,5 bis 3,0 g pro die innerlich während einiger Zeit machen.

Die äufsere Applikation von Jodtinktur, Jodvasogene etc. scheint eher reizend und ungünstig zu wirken, ebensowenig dürfte die Anwendung anderer zerteilender Salben auf die Haut zweckmäfsig sein.

Von **Massage der Drüsen** will man geradezu schädliche Wirkungen, d. h. Fortschreiten und Propagation der Schwellungen gesehen haben.

Dagegen begünstigen **Solbäder** mit Kreuznacher Mutterlauge oft in deutlicher Weise die Rückbildungsprozesse in den Drüsen.

Eisen und Chinin können zur Beseitigung der Anämie angewandt werden, das Chinin wirkt auch in manchen Fällen auf die zeitweise auftretenden Fieberbewegungen, die auch durch andere Antipyretica oft sehr gut zu beeinflussen sind. So sah ich in mehreren

Fällen nach kleinen Dosen von Aspirin und in anderen Fällen nach Pyramidon dauerndes Absinken der Fiebertemperaturen.

Von gröfster Wichtigkeit ist es, der drohenden Kachexie durch gute Ernährung und sorgfältige Pflege entgegenzuwirken, und gerade aus diesem Grunde sind die Erfolge der Krankenhausbehandlung, wo die Patienten allen körperlichen Anstrengungen entzogen sind, der ambulanten Therapie überlegen.

Eine gute, leicht verdauliche Kost mit reichlichem Milchgenufs, wenig oder gar keinem Alkohol, dabei leichte Massage der Extremitäten, Aufenthalt im Freien resp. gut ventilierten Räumen sind notwendig.

Von Stein ist zur Vermeidung von Darmfäulnis, der er eine Bedeutung bei dieser Krankheit wie bei gewissen Formen der perniciösen Anämie beimifst, Salol zu 1 g mehrmals pro die empfohlen worden, doch scheint mir dies nicht bei allen Fällen notwendig. Immerhin ist für regelmäfsige Stuhlentleerung zu sorgen und da, wo Indikanurie besteht, könnten die auf S. 244 näher besprochenen Mafsnahmen in Frage kommen.

Anhang.

Eine ganze Reihe von pathologischen Prozessen ist im Laufe der Zeit zu den pseudoleukämischen Krankheiten gerechnet worden, weil entweder im klinischen Bilde, speziell im Blutbefunde Ähnlichkeiten mit echter Leukämie vorhanden waren, oder weil der anatomische Prozefs sich in einem oder mehreren der drei Organe resp. Systeme abspielte, die sich bei Leukämie hervorragend erkrankt finden, nämlich im Knochenmarke, im lymphatischen Apparate oder in der Milz.

Haben wir schon bei den klinisch ganz gleichartig verlaufenden pseudoleukämischen Erkrankungen gesehen, dafs ihre Verwandtschaft mit der Leukämie keineswegs eine sehr nahe ist, dafs sie viel eher ein gesondertes Kapitel der Drüsen-Pathologie als der eigentlichen Blut-Pathologie bilden, so trifft das in noch höherem Grade bei den meisten, weiterhin kurz zu erwähnenden Erkrankungen zu, und nur die primären Milzerkrankungen zeigen in ihrem ganzen Wesen eine solche Ähnlichkeit mit der Pseudoleukämie, dafs man sie sehr wohl als eine besondere Form derselben bezeichnen kann.

1. Splenomegalie. Anaemia splenica. Morbus Banti.

Schon den älteren Ärzten waren Krankheiten bekannt, welche bei auffälliger Vergröfserung der Milz mit Anämie und Kachexie verliefen und als „primärer Milztumor mit Anämie" bezeichnet wurden. Nach der Entdeckung der Leukämie fand sich, dafs keineswegs alle diese lienalen Tumoren mit leukämischem Blutbefunde einhergingen, sondern ähnlich wie gewisse Lymphdrüsentumoren unter Anämie und Kachexie zum Tode führten, so dafs sie von Griesinger, Gretsel, Strümpell u. a. als „Anaemia splenica", von anderen als „Splenomegalie" für eine lienale Form der pseudoleukämischen Erkrankungen angesprochen wurden.

Es ist das Verdienst von Banti, das Wesen dieser Erkrankungen zuerst in klarer Weise erkannt und nachgewiesen zu haben, daſs es primäre Erkrankungen der Milz giebt, welche in eigentümlicher Weise zu einer Infektion des Gesamtorganismus führen.

Banti beschrieb als **„Splenomegalie mit Lebercirrhose“** Krankheitsfälle, welche vornehmlich bei jugendlichen Individuen vorkommen und in ihrer Ätiologie vollkommen dunkel sind, da Malaria, Syphilis und Potatorium ebenso wie Vergiftungen auszuschlieſsen sind und nur Verdauungsstörungen als disponierende Momente in Frage kommen.

Es entwickelt sich im Anschlusse an diese primäre Milzschwellung allgemeine Kachexie und Anämie und besonders eine chronische Entzündung des Lebergewebes, welche in den letzten Stadien der Krankheit das ausgesprochene Bild der Laennec'schen Cirrhose darbieten kann. Im Blute dieser Kranken finden sich Herabsetzungen der Zahl der roten Zellen, mäſsige Poikilocytose, keine Leukocytose. Im Verlaufe der Krankheit können sich Blutungen, Dyspnoe, Ödeme, speziell Ascites und Icterus einstellen. Der Urin ist anfänglich normal, enthält später Urobilin und Bilirubin.

Als **anatomische Grundlage** dieser Krankheit beschreibt Banti eine trabekuläre und follikuläre Hyperplasie der Milz (Fibro-Adenie), bei welcher sich in späteren Stadien ausgedehnte fibröse Umwandlungen der Pulpa entwickeln. Die Vena lienalis zeigt atheromatöse Veränderungen ihrer Wände, und in der Leber finden sich periportale Entzündungsprozesse, die sich in den interlobulären Spalten ausbreiten und schlieſslich das typische Bild der portalen Cirrhose darbieten. Die Krankheit verläuft in 5—7 Monaten zum Tode, falls kein therapeutischer Eingriff erfolgt.

Banti faſst diese Krankheit als eine **chronische Vergiftung** auf, welche durch Stoffe hervorgerufen wird, die sich in der primär erkrankten Milz bilden und in erster Linie durch das Pfortaderblut in die Leber gelangen, wo sie lokal entzündungserregend wirken, weiterhin aber anämisierend und protoplasmazerstörend wirken.

Der direkte Beweis für diese Anschauung ist von Banti und später von anderen dadurch erbracht worden, daſs nach Exstirpation der Milz eine völlige Heilung eintritt, selbst wenn bei der Operation schon Zeichen von Leberschrumpfung zu finden waren.

Diese Angaben von Banti sind von anderen Autoren in ihren wesentlichsten Punkten und besonders in der Auffassung des ganzen Krankheitsbildes als einer primären Milzerkrankung bestätigt und nur in Einzelheiten erweitert worden. Ich verweise hierbei auf die Arbeiten von Cavazzani, Bonardi, Terrile, Rinaldi, Maragliano, Ben-

venuti, Sciolla, Sippy, Gilbert und Fournier, Bessel-Hagen, Gabbi und Senator (2), welche teils über klinische Beobachtungen, teils über operative Erfolge berichten.

Aus diesen Publikationen geht hervor, dafs die Lebercirrhose nicht in allen Fällen ausgesprochen vorhanden zu sein braucht, mithin auch der Ascites nicht immer als Folge-Erscheinung der Cirrhose auftritt (Senator), sondern als Folge der durch die Milzschwellung veranlafsten Stauung, oder der anämischen Blutbeschaffenheit, oder, wie Senator meint, als Folge der Verlegung der Lymphwege durch gleichzeitig geschwollene Mesenterialdrüsen aufzufassen ist.

Gilbert und Fournier machen in Bezug auf das Verhältnis von Milzschwellung und Leberentzündung darauf aufmerksam, dafs beide Organe auch gleichzeitig durch denselben Giftstoff inficiert sein können, dafs sich aber die Leberaffektion langsamer entwickelt als die Milzschwellung.

Bei der Infektion selbst spielen Bakterien sicher keine Rolle, da es weder Sciolla, noch Sippy, noch Senator gelang, im Blute und Milzsafte Bakterien nachzuweisen, dagegen ist von mehreren Seiten wohl mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden, dafs auch die chronische Malaria-Infektion der Milz den ersten Anstofs zur Bildung der Giftstoffe geben kann.

Bezüglich der Symptome ist zu den ursprünglichen Angaben von Banti ergänzend zu bemerken, dafs hämorrhagische Diathesen recht häufig beobachtet sind und zwar Magendarmblutungen (Senator und Osler) Blutungen aus der Nase, dem Munde, aus den Harnwegen und an der Haut.

An der Haut kann nach Osler eine Melanose auftreten, wie bei Pseudoleukämie.

Das Blut ist besonders von Senator genau studiert worden, und es haben sich hier nur die gewöhnlichen Zeichen mittelschwerer Anämien mit Verringerung der Zahl der Erythrocyten und relativ noch stärkerer Hb-Verringerung gefunden, dabei geringe Zahlen von Leukocyten (Leukopenie) zum Teil mit normalen Mischungsverhältnissen der einzelnen Formen, zum Teil mit mäfsigen Prävalieren der Lymphocyten.

Fieberbewegungen sind von verschiedenen Autoren beobachtet worden.

Die Banti'sche Auffassung des Symptombildes der Anämie splenica deckt sich, wie wir sehen, im allgemeinen mit der oben entwickelten Auffassung der pseudoleukämischen Erkrankung als einer chronischen, von den Drüsenschwellungen ausgehenden Infektion des Ge-

samtorganismus. Bei beiden Zuständen ist der erste Anstofs zur Entwickelung der Krankheit oft nicht zu ermitteln, bei beiden findet eine lokale Infektion statt, indem bei Pseudoleukämie immer neue Gruppen von Drüsen, bei der Banti'schen Krankheit das Lebergewebe in Entzündung versetzt werden, während gleichzeitig die Allgemeininfektion sich in sehr ähnlicher Weise durch Auftreten von Kachexie, Anämie, Ödemen, Hämorrhagien etc. äufsert.

Besonders interessant ist bei der Banti'schen Krankheit die Thatsache, dafs es möglich ist, die Probe auf das Exempel zu machen, d. h. die Bildung der infizierenden Stoffe in der Milz durch die Exstirpation der Milz indirekt zu erweisen, denn wie die Beobachtungen von Banti, Terrile, Maragliano und Bessel-Hagen an einer nicht kleinen Anzahl von Fällen ergeben haben, werden thatsächlich durch Entfernung der Milz alle kachektischen Symptome beseitigt, und es wird mit Recht von diesen Autoren gefordert, dafs man bei der Splenomegalie nicht wartet, bis ein irreparabler Allgemeinzustand und schwere Cirrhose entstanden sind, sondern dafs rechtzeitig, nachdem die Natur des Leidens erkannt ist, die radikale Heilung durch Exstirpation der Milz vorgenommen wird, welche bei dem heutigen Stande der chirurgischen Technik keineswegs als besonders gefährlicher Eingriff anzusehen ist.

Diese Anschauungen decken sich vollkommen mit dem, was oben über die rechtzeitige Exstirpation der verdächtigen Lymphdrüsentumoren gesagt wurde, und ich sehe in diesen Beobachtungen bei der Splenomegalie eine bedeutsame Bestätigung meiner Ansichten über das Wesen der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen.

Interessant ist es ferner, die radikalen Folgen der Milzexstirpation in diesen Fällen mit den absolut ungünstigen Folgen zu vergleichen, welche diese Operation bei der Leukämie gehabt hat, und es ergiebt sich auch hieraus der oben betonte prinzipielle Unterschied der pseudoleukämischen Drüsen- und Milz-Erkrankungen und der gleichen Erkrankungen auf leukämischer Basis, da im ersteren Falle diese Organveränderungen das Primäre des Krankheitsprozesses bilden, während sie bei Leukämie nur sekundäre Begleitsymptome der primären Erkrankung des Knochenmarkes sind.

Über die Einwirkung der Milzexstirpation auf die Zellen des Blutes sei hier in Kürze bemerkt, dafs sich bei zahlreichen Beobachtungen verschiedener Autoren weder an den roten noch an den farblosen Zellen irgendwie konstante Veränderungen haben nachweisen lassen (vgl. die Zusammenstellungen hierüber bei Litten, sowie Ehrlich und Lazarus), so dafs man der Ansicht von Ehrlich beipflichten mufs, dafs dieses Organ keinen aktiven Einflufs auf die Produktion der normalen Blutzellen ausübt.

2. Das Lymphosarkom.

Unter dem Namen Lymphosarkom wurden ursprünglich von Virchow alle Fälle von malignen Lymphomen zusammengefafst. Neuerdings unterscheidet man jedoch nach dem Vorgange von Kundrat die Lymphosarkome von den einfachen Lymphomen der oben geschilderten drei Grüppen durch ihr eigenartiges malignes, an echte bösartige Geschwülste erinnerndes Verhalten. Nach Kundrat werden vom Lymphosarkom etwa doppelt so viel Männer als Frauen befallen. Das Alter von 20—40 Jahren ist bevorzugt. Über die Ätiologie dieser Geschwülste ist ebensowenig Sicheres bekannt, wie bei den Lymphomen der ersten Gruppe.

Diese Lymphosarkome nehmen ihren Ausgang mit besonderer Vorliebe von den Drüsen des Halses, des Mediastinum und des Retroperitonealraumes, ferner von den follikulären Apparaten des Larynx und des Pharynx. Ihr Wachstum vollzieht sich mehr regionär im Gegensatze zu den früher erwähnten generalisierenden Lymphomen. Die Geschwülste greifen nach Art echter maligner Tumoren auf die Drüsenkapseln über, durchbrechen dieselben, machen Röte, Ödeme und Infiltration der Umgebung, ergreifen die Haut und können, wenn Erweichungen eintreten, zur Perforation der Haut mit Geschwürs- und Fistelbildung führen. Durch dieses maligne Wachstum in die Umgebung kommen beim Lymphosarkome schwere Symptome dadurch zu stande, dafs sich z. B. Infiltrate der Rachenschleimhaut, der Tonsillen und Zungenfollikel bilden, ferner Kompressionen des Larynx, der Trachea, der grofsen Gefäfse und verschiedener Nervenstämme ausgeübt werden, welche zu schweren Folgeerscheinungen, besonders auch zu heftigen Schmerzen führen, die beim einfachen Lymphom zu fehlen pflegen.

Die Fortpflanzung dieser Geschwülste geschieht durch direktes Überwuchern einerseits auf die Umgebung, andererseits auf dem Wege der Lymphbahnen, und es kommt nach Kundrat infolgedessen weniger zu Metastasen in denjenigen Organen, die bei gewöhnlichem Sarkom und bei Carcinom zumeist befallen sind, wie besonders der Leber, vielmehr sind viscerale Metastasen beim Lymphosarkom verhältnismäfsig selten.

Das histologische Bild zeigt nach Kundrat lymphoide Zellen von verschiedener Gröfse und Menge, doch auch mehrkernige Zellen und die Struktur der Lymphdrüsen ist durch die Zellwucherungen verwischt. Auch diese Drüsenschwellungen zeigen wenig Neigung zu regressiver Metamorphose. Doch kommt es, wie schon erwähnt, gelegentlich zu Erweichungen mit Durchbruch durch die Haut und auch

Lymphosarkome der inneren Organe, z. B. des Magens können ulcerieren und in das Peritoneum durchbrechen.

Das klinische Bild des Lymphosarkoms erhält sein Charakteristikum durch die maligne Wucherung mit den erwähnten schweren lokalen Störungen, Infiltrationen, Drucksymptomen, Schmerzen etc. Gleizeitig pflegt sich gerade bei dieser Form eine stärkere Anämie durch Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und Abnahme des spezifischen Gewichtes des Blutes zu dokumentieren.

Die Leukocyten verhalten sich, soweit man aus den spärlichen Beobachtungen der Litteratur schliefsen kann, verschieden. Nach Sabrazès soll eine absolute Verminderung der Lymphocyten das Gewöhnliche sein, bei drei Fällen eigener Beobachtung fand ich so hochgradige Leukocytose, dafs auf den ersten Blick der Verdacht auf Leukämie entstand; doch gehörten die Leukocyten vorwiegend der polynukleären neutrophilen Form an. Türk dagegen fand keine Leukocytose.

Der Verlauf des Lymphosarkoms ist im allgemeinen ein ungünstigerer, das Wachstum der Tumoren in der Regel rapider, die anämisierende Wirkung stärker als bei den Lymphomen. Aber man hat auch Fälle mit Remissionen und längerer Dauer beobachtet, ja es haben sich sogar günstige Beeinflussungen durch Arsentherapie konstatieren lassen (Eisenmenger), welche manche Ähnlichkeit mit der Wirkung bei einfachen Lymphomen haben.

Der Exitus letalis ist in einigen Fällen (Kundrat, Freudweiler) dadurch zu stande gekommen, dafs sarkomatöse Wucherungen in der Magen- resp. Darmschleimhaut eitrig zerfielen und durch Gefäfs-Usur zu einer tödlichen Blutung führten.

Eine Verwandtschaft des Lymphosarkoms mit der Pseudoleukämie in unserer oben geschilderten Auffassung besteht ohne Zweifel in dem ersten Stadium der Erkrankung, wenn noch keine stärkere Überwucherung in die Umgebung der Drüsen stattgefunden hat; denn auch die sarkomatöse Drüsenschwellung dürfte zu einer vermehrten Produktion toxischer Drüsensekrete führen, und die Abmagerung und Anämie dieser Kranken kann daher im Beginne auf dieselbe Weise zu stande kommen, wie bei Pseudoleukämie. Später unterscheiden sich diese echten Geschwülste durch ihr malignes Wuchern und schnell zum Tode führende Kachexie von den pseudoleukämischen Erkrankungen.

Eine fernere Verwandtschaft dieser Zustände besteht aber, wie schon oben erwähnt wurde, darin, dafs nach Kundrat pseudoleukä-

mische Drüsen in Sarkomatose übergehen können, und zwar nicht nur die einfachen Hyperplasien, das Lymphoma simplex, sondern auch tuberkulöse Lymphome, wie aus Freudweilers Bericht hervorgeht.

3. Anaemia infantum pseudoleucaemica.

Unter diesem Namen ist von v. Jaksch eine dem Kindesalter eigentümliche Bluterkrankung beschrieben worden, welche indes kaum als ein selbständiges Krankheitsbild anzusehen ist. Diese Anämie kommt nach Monti am häufigsten im Alter von 7—12 Monaten, seltener im 2. und 3. Lebensjahre vor. Sie entwickelt sich vorzugsweise auf der Basis von Rhachitis und Lues und geht zumeist mit einer Schwellung der Milz und multiplen Drüsenschwellungen mäſsiger Gröſse einher.

Im Blute findet man nach Hayem, Luzet, v. Jaksch, Loos, Alt und Weiſs, Monti und Berggrün, Raudnitz, Vickery, Toeplitz, Eisenmenger, Geiſsler und Japha: erhebliche Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, starke Verringerung der Zahl und des Hb-Gehaltes der Erythrocyten, meist auch starke Poikilocytose und häufig kernhaltige rote Zellen, Veränderungen, wie sie bei Anämien schwereren Grades auch sonst gefunden werden.

Die Leukocyten zeigen dabei auffällige Vermehrungen der Zahl, so daſs bei der starken Verminderung der Erythrocyten Verhältniszahlen der Leukocyten zu den Erythrocyten wie bei der Leukämie entstehen können. Dabei gehören aber die Leukocyten vorwiegend den normalen Typen an, und zwar prävalieren anscheinend in der Mehrzahl der Fälle die polynukleären Formen und in der Minderzahl die einkernigen Formen.

Der Verlauf dieses Leidens ist durchaus nicht ungünstig, vielmehr kann eine völlige Heilung eintreten.

Für die Frage, ob diese Anämien des Kindesalters zu einer der in den vorangehenden Kapiteln besprochenen sog. Blutkrankheiten gehören, ergeben sich folgende Erwägungen:

1. Zu den perniciösen Anämien können diese Zustände weder nach dem Blutbefunde noch nach dem Verlaufe gerechnet werden, denn erstens sind die Veränderungen an den Erythrocyten nicht so schwer, wie bei perniciösen Anämien, zweitens gehören die starken Leukocytosen nicht zum Blutbilde der letzteren, und besonders ist der Verlauf bei diesen kindlichen Anämien so viel gutartiger, daſs nach Ansicht von Geiſsler und Japha lediglich die Überführung in günstige hygienische Bedingungen genügt, um die Krankheit zur Heilung zu bringen, so daſs sie als eine kindliche Form perniciöser Anämien nicht angesehen werden können.

stufen so reichlich zur Ausschwemmung in die Blutbahn kommen, dafs ein leukämisches Blutbild entsteht; es fehlt indes bislang an gröfseren Beobachtungsreihen über das Blut bei diesen Knochenerkrankungen, so dafs sich bestimmte Gesetze für das Verhältnis zwischen osteomyelitischen Erkrankungen und Blutleukocyten noch nicht aufstellen lassen.

Ältere Litteratur.

Alt u. Weifs. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. Nr. 24/25.
Askanazy. Ziegler's Beiträge. Bd. III. 1888. S. 411.
Baumgarten. Virchow's Archiv. Bd. 86 und B.'s Jahresbericht 1891. S. 800.
Billroth. Virch. Arch. Bd. 18 u. 23.
Billroth. Archiv f. klin. Chir. Bd. 10.
Biermer. Virch. Arch. Bd. 20. S. 552.
Bonfils. Soc. méd. d'observat. Paris 1856.
Brentano u. Tangl. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 588.
Cohnheim. Virch. Arch. Bd. 33. S. 451 und Allgem. Patholog. Bd. I.
Conbemale. Rev. de méd. 1892.
Cordua. Arb. aus d. pathol. Inst. Göttingen. 1893.
Cornil. Journ. de l'anat. et phys. 1878.
Degle. Wien. med. Presse. 1891. S. 416.
Delafield. Medic. Record. 1887. I.
Delbet. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1895. Nr. 24.
Dyrenfurth. Über das maligne Lymphom. Dissert. Breslau 1882.
Ebstein, W. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 31.
Eisenmenger. Wien. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 28.
v. Esmarch. Chirurgen-Kongr. 1890.
Falkenthal. Über Pseudoleukämie. Diss. Halle 1884.
Fleischer u. Penzoldt. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 17.
Fournier. Archiv. génér. de méd. 1889, Sept.
Gabbi u. Barbacci. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1894. S. 176.
Geigel. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 37. 1885. S. 59.
Grawitz, P. Virch. Arch. Bd. 76. 1879. S. 353.
Gretsel. Berl. klin. Wochenschr. 1866. S. 212.
Guttmann. D. med. Wochenschr. 1894. Nr. 47.
Hammer. Virch. Arch. Bd. 137. 1894. S. 280.
Hauser. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 31.
Hodgkin. On some morbid appearance of the absorbent glands and spleen. Medico-chirurg. transact. 1832. Vol. XVII.
v. Jaksch. Wien. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 22/23.
Joseph. D. med. Wochenschr. 1889. S. 946.
Karewski. Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 261.
Klein, St. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 31.
Kobler. Wien. klin. Wochenschr. 1892. S. 335.
Köhn. Inaug.-Diss. Leipzig. 1891.
Kundrat. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 12/13.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
v. Langenbeck. Chirurg.-Kongr. 1881.
Langhans. Virch. Arch. Bd. 54. S. 509.

Lannois et Lemoine. Rév. d. med. 1887.
v. Limbeck. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 49. — 2. Klinische Pathologie des Blutes. Jena 1896.
Lustgarten. Wien. med. Presse. 1890. Nr. 26—28.
Luzet. Etude sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudoleucémique. Paris 1891.
Maffucci. Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1880.
Majocchi u. Picchini. Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1886. S. 112.
Marchand. Berl. klin. Wochenschr. 1886. S. 486.
Meyer. Beitrag zur Geschichte der Pseudoleukäme. Diss. Göttingen. 1889.
Montgomery. Cit. bei Goldbach.
Monti u. Berggrün. Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig. 1892.
Mosler. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 49. — 2. Virch. Arch. Bd. 114.
Neumann, E. S. vor. Kapitel.
Nothnagel. Festschr. f. R. Virchow. Bd. II. 1891. S. 153.
Olivier. L'union méd. 1877. Nr. 26—28.
Pel. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 1. — 2. Neederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1886. Nr. 40. — 3. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 35.
Raudnitz. Prag. med. Wochenschr. 1894. Nr. 4.
Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Ricochon. Gaz. hebd. de méd. 1885. Nr. 26.
Rothe, Otto. Über einen Fall von malignem Lymphosarkom. Dissert. Berlin 1880.
Roux et Lannois. Rev. de méd. 1890. Dezbr.
Runeberg. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 33. 1883. S. 629.
v. Rustitzky. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 3. 1873. S. 162.
Schultz, R. Archiv f. Heilk. Bd. 15.
Sciolla. Gaz. hosp. di Milano. 1894. Nr. 3.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1882. S. 533.
Strümpell. Archiv f. Heilk. Bd. 17 u. 18.
Troje. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 12.
Trousseau. Gaz. des hôpitaux. 1857. p. 577.
Trousseau. Med. Klinik des Hôtel Dieu in Paris. 1868 übers. von Colmann und Niemeyer. Bd. III. S. 2.
Verdelli. Ref. in Virch.-Hirsch's Jahresber. 1894. II. S. 39.
Vidal. Bullet. de la journ. anat. 1875. Nr. 9.
Virchow. Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 557.
Völkers. Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 36.
Waetzoldt. Centralbl. f. inn. Med. 1890. Nr. 45.
Weishaupt. Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1892. Nr. 10.
Westphal, A. 1. München. med. Wochenschr. 1890. Nr. 1. — 2. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893. Heft 1.
Wilks. Guy's Hospit. reports. 3. ser. Vol. II.
Winiwarter. Österr. med. Jahrb. II. 1877.
Wunderlich. Arch. f. Heilk. 1858.
v. Zeifsl. Wien. med. Presse. 1894.

Neuere Litteratur.

Baumgarten. Myelogene Pseudoleukämie etc. Arb. aus d. pathol. Inst. Tübingen. 1899. S. 499.
Banti. Lo sperimentale. 1894 und Policlinico 1898. Ferner: Splenomegalie mit Lebercirrhose. Ziegler's Beiträge. Bd. 24. Heft 1.
Becker. Ein Beitrag zu der Lehre von den Lymphomen. D. med. Wochenschr. 1901. Nr. 42/43.
Bessel-Hagen. Ein Beitrag zur Milz-Chirurgie. D. Arch. f. klin. Chir. Bd. 62. 1900. Heft 1.
Benvenuti. La sem. médic. 1898. S. 414.
Bonardi. Brit. med. Journ. 1897. Bd. I. S. 33.
Brandenburg. Über die ak. lymphat. Leukämie. Charité-Annal. Bd. 25. 1900.
Brill. Primary splenomegaly. Americ. journ. of the med. sc. 1901. April.
Cavazzani. Riforma medic. 1896. Cf. Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 954.
Dietrich. Über die Beziehungen der malignen Lymphome zur Tuberkulose. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 16. 1896. S. 377.
Ferrari und Caminotti. Wien. klin. Rundschau. 1900. Nr. 52.
Finzi. Sulla pseudoleucaemia. Riforma med. 1898. Nr. 166.
Fischer. Über malignes Lymphom. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 55. S. 467.
Frese. Über schwere Anämien bei Knochenkarcinose. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 68. S. 387.
Freudweiler. Beitr. zur Kenntnis der Lymphosarkomatose. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 64. 1899. S. 490.
Gabbi. La clinica med. Ital. 1898. Nr. 7.
Geifsler und Japha. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901. S. 627.
Gilbert et Fournier. La sem. méd. 1898. p. 141.
Goldschmidt. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 1569.
Guitlermet. Cit. bei Weifs.
Hirschfeld, H. Über Blutbefunde bei Knochenmarktumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Nr. 29.
Hohenemser. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten. Bd. 4. S. 272.
v. Jaksch (2). Prag. med. Wochenschr. 1901. Nr. 26.
Jakuziel. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
Jolles. Wien. klin. Wochenschr. 1897. S. 1001 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. H. 1/2.
Katzenstein. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 56. 1896. S. 121.
Kühnau und Weifs. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. 1897. S. 482.
Lanois et Groux. Cit. bei Weifs.
Litten. Krankheiten der Milz. Nothnagel's spez. Path. u. Ther. Wien. 1898.
Löwenbach. Beitrag zur Histologie der gummösen Lymphome. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 48. 1899. H. 1.
Maragliano. Gazz. degli ospedali. 1898. Cf. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 339.
Menko. D. med. Wochenschr. 1898. S. 161.
Monti. Kinderheilkunde. I. Band. Berlin-Wien. 1899.
v. Morazewski. Virch. Arch. Bd. 151. S. 22.
Neusser. Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagel's spez. Path. u. Therap. Bd. 18. Th. 3.
Osler. The Amer. journ. of the med. sciences. 1900. Jan.

Pappenheim. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. H. 3/4.
Pinkus. Über die Hautveränderungen bei lymphat. Leuk. u. Pseudoleuk. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 50. 1899.
Pinkus — Ehrlich — Lazarus s. vor. Kap.
Posselt. Lymphadenie nach Ileo-Colotyphus. Prag. med. Wochenschr. 1900, Nr. 26.
Puritz. Virch. Arch. Bd. 126. S. 312.
Rinaldi. Riforma medic. 1897. Cf. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 388.
Rüdel. D. med. Wochenschr. 1897. S. 629.
Sabrazès. Hématologie clinique. Paris. 1900.
Schlesinger. Universelle Primärerkrankungen des lymphat. Apparates. Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. II. 1899. H. 16.
Senator (2). Über Anämia splenica mit Ascites. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 46.
Sippy. Americ. journ. of the med. scienc. 1899. Okt.
Stein. Zur Frage der Pseudoleukämie. Wien. med. Wochenschr. 1897. S. 1045.
Sternberg, C. 1. Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphat. Appar. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898. S. 21. — 2. Ein Fall von multiplem Endotheliom des Knochenmarkes. Centralbl. für allg. Path. 1901. Nr. 15.
Straufs. Sarkomatose und lymphat. Leukämie. Charité-Annalen. Bd. 23. 1898. S. 343.
Terrile. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 126.
Toeplitz. Cit. bei **Geifsler** u. **Japha.**
Türk. Pseudoleukämie u. Lymphosarkomatose. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 40.
Ramage. Cit. bei **Löwenbach.**
Vickery. Ref. im Arch. f. Kinderheilk. Bd. 26.
Weifs. Hämatologische Untersuchungen. Wien. 1896.



IV. Teil.

Das Verhalten des Blutes bei Allgemein-Erkrankungen sowie bei den Krankheiten der verschiedenen Organe.



XVII. Kapitel.

Hämocytolyse.

Hämoglobinämie und Hämoglobinurie.

An verschiedenen Stellen der vorhergehenden Kapitel wurde auf die grofse Bedeutung aufmerksam gemacht, welche der gesteigerte Zerfall roter Blutkörperchen für die Entstehung vieler Anämien besitzt. (Vgl. S. 151.)

Wir sahen, dafs durch chronische Einwirkung giftiger Substanzen das Plasma der Zellen geschädigt wird, dafs sich diese Schädigung zum Teil in färberischen Veränderungen (Polychromatophilie und körniger Degeneration) der Erythrocyten erkennen läfst, und dafs der Untergang der Zellen bei solchen chronischen Giftwirkungen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in der Blutbahn, sondern vorzugsweise in der Leber erfolgt, wobei allerdings in manchen Fällen auch eine Auflösung in der Pfortader (W. Hunter) eine Rolle spielen mag.

Wir haben diese Form der Giftwirkung, welche nicht zu direkter Zerstörung der Zellen, sondern nur zu einer Schädigung des Plasma mit verringerter Lebensdauer führt, als **„plasmotrope"** Wirkung bezeichnet, gegenüber der **„plasmolytischen"**, welche von einer direkten Auflösung der Zellen gefolgt ist.

Hämoglobinämie. Unter der Einwirkung anderer, gleich zu besprechender Schädlichkeiten können rote Blutkörperchen innerhalb der Zirkulation zur Auflösung gelangen und zwar kann 1. das Hämoglobin sich vom Strome trennen und gelöst im Blute zirkulieren, während die Stromata als farblose, verschieden gestaltete Gebilde, sog. „Blutschatten" (Ponfick), erscheinen; 2. können die roten Blutkörperchen in einzelne Bröckel zerfallen und als solche im Blutstrome bis zu ihrem Untergange kreisen.

Die Diagnose einer Hämoglobinämie ist nicht leicht zu stellen. Da das Hb im Plasma gelöst ist, so erscheint das bei der Gerinnung abgeschiedene Serum je nach dem Hb-Gehalt verschieden rot gefärbt, von einem leichten rötlichen Schimmer bis zu intensiv rubinroter Färbung. Um indes hieraus Schlüsse zu ziehen, ist es nötig, dafs das Blut gleich nach der Entnahme ohne Schütteln in völliger Ruhe zum Gerinnen gebracht wird, da bei unvorsichtigem Manipulieren unter vielen Verhältnissen während des Gerinnens Hb ins Serum mit übertritt. Auch bei vorsichtiger Behandlung kann dies in geringem Mafse eintreten, und man kann daher aus einer leichten Rotfärbung des Serum noch nicht ohne weiteres auf das Bestehen einer Hämocytolyse und Hämoglobinämie schliefsen, das Hb kann vielmehr postmortal in das Serum übergetreten sein. Immerhin ist auch dieser Vorgang von Wichtigkeit, weil er zeigt, dafs — sorgsame Behandlung der Blutprobe vorausgesetzt — das Hb abnorm lose an das Stroma gebunden war, also eine verringerte Resistenz der roten Blutkörperchen vorhanden war.

Am sichersten kann man das Vorhandensein einer Hämoglobinämie diagnostizieren, wenn sich aufser der Rotfärbung des Serum im frischen Blutpräparate ausgelaugte Stromata und Zollbröckel nachweisen lassen.

Elimination der zerstörten roten Blutkörperchen aus der Zirkulation. Dieselbe gestaltet sich verschieden, je nach der Menge der zur Auflösung gelangten roten Blutkörperchen. Wenn die Menge des gelösten Hb nicht zu grofs ist, so wird ein Teil desselben durch die Leberzellen in Bilirubin umgewandelt, ein anderer Teil als eisenhaltiger Farbstoff — Hämosiderin — (s. S. 88) in Leber, Milz, Knochenmark aufgespeichert. Nach Ponfick (1) werden die bei der Zertrümmerung der roten Blutkörperchen gebildeten Schlacken vorwiegend von der Milz bewältigt, welche infolgedessen akut anschwillt — spodogener Milztumor (von *σποδός* = Schlacke) — das Hb wird vorwiegend durch die Leber ausgeschieden.

Als Folgen der Hämocytolyse ergeben sich 1. eine Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes; dieselbe kommt dadurch zu stande, dafs bei dem Ubergange des Oxyhämoglobins in den gelösten Zustand Phosphorsäure und Glycerinphosphorsäure frei werden. (Kobert.) 2. Tritt infolge der Auflösung von roten Blutkörperchen auch eine Zerstörung weifser Blutzellen ein, wodurch die Kernsubstanzen derselben in Lösung kommen. 3. Durch alle diese gelösten Stoffe können bei stärkerer Giftwirkung intravaskuläre Gerinnungen und Intoxikationserscheinungen mit Fieber, Schüttelfrösten und

schwerer Prostration auftreten, welche unmittelbar zum Tode führen können. 4. Wird durch die gesteigerte Zufuhr von Hb zur Leber und die infolgedessen vermehrte Bilirubinbildung die Galle zähflüssiger, es gelangt daher Gallenfarbstoff zur Resorption durch die Lymphwege der Gallengänge und es entsteht Icterus, welchen man früher als „hämatogenen“ bezeichnete, nach den Arbeiten von Stadelmann, Naunyn, Afanassiew u. a. aber heute in der geschilderten Weise wie jeden anderen Icterus als „Resorptionsicterus“ auffafst.

5. Wenn grofse Mengen von gelöstem Hb im Blute kreisen, so werden die bisher besprochenen Stätten der Ausscheidung insuffizient, das überschüssige Hb gelangt durch die Nieren zur Abscheidung, es tritt **Hämoglobinurie** ein. Das Hb erscheint im Urin in vielen Fällen als Methämoglobin, man musste also dann von Methämoglobinurie sprechen. Der Nachweis desselben durch eine der chemischen Proben und auf spektralanalytischem Wege ist leicht zu führen; den Beweis, dafs es sich nicht um Hämaturie handelt, liefert die mikroskopische Untersuchung durch das Fehlen von roten Blutkörperchen im Sediment des Urins.

In schweren Fällen tritt eine Verstopfung der Harnkanälchen der Niere mit Hämoglobinschollen ein, welche zur Verminderung der Harnabsonderung und schliefslich bis zur Anurie führen kann.

Alle die schweren Intoxikationserscheinungen sind nicht allein auf die Wirkung des im Plasma gelösten Hämoglobin zu beziehen, denn neuere Untersuchungen von v. Starck und Schurig haben ergeben, dafs reines Hb in grofsen Mengen in die Blutbahn eingeführt werden kann, ohne diese deletären Wirkungen zu veranlassen, speziell auch ohne zu Hämoglobinurie zu führen.

So fand Schurig, dafs Kaninchen Injektionen von 1 g Hb pro Kilo Körpergewicht 5—6 Tage hindurch ohne Schaden ertragen, und dafs erst, wenn das injizierte Hb mehr als ein Viertel des Gesamt-Hb bebeträgt, Hämoglobinurie auftritt. Auch solches reine Hb, welches von einer anderen Tierspezies gewonnen ist, hat im Gegensatze zu fremdem Blute (s. u.) nach v. Starck wenig Giftwirkung, auch subkutane Injektionen bei Menschen von reinem kristallisierten Hb aus Pferdeblut in 0,25—10 °/₀ wässeriger Lösung werden nach diesem Autor gut ertragen.

Es kann demnach nicht zweifelhaft sein, dafs die toxischen Erscheinungen bei schwerer Hämocytolyse in erster Linie auf die in den Stromata der Erythrocyten, ferner in den untergegangenen Leukocyten enthaltenen Stoffe zurückzuführen sind, wozu sich in verschiedener

Weise die spezifische Giftwirkung der, die Hämocytolyse auslösenden Schädlichkeiten summiert, über deren Natur wir allerdings in vielen Fällen noch keine sicheren Kenntnisse besitzen.

Blutgifte.

Es giebt eine überaus grofse Anzahl von Schädlichkeiten, besonders oder vielleicht ausschliefslich chemischer Art, welche die roten Blutkörperchen angreifen können, und auch die Zahl der bisher bekannt gewordenen Gifte ist noch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten.

Ebenso wie bei den chronisch wirkenden Blutgiften, von denen im Anfange des Kapitels erwähnt wurde, dafs sich ihre Wirkung hauptsächlich in einer Alteration des Zellplasma der Erythrocyten, in einer „plasmotropen“ Schädigung mit nachfolgendem Untergange in der Leber äufsert, verhalten sich auch manche unserer bekanntesten Blutgifte, welche auf die Erythrocyten im zirkulierenden Blute einwirken, und man kann daher unter den Blutgiften nach ihrer Wirkungsweise ungezwungen drei Gruppen unterscheiden:

1. solche Schädlichkeiten, welche ohne weiteres zur Auflösung roter Blutkörperchen in der Zirkulation führen,
2. Gifte, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins bewirken, ohne nachfolgende Hämocytolyse und
3. Gifte, welche in kleinen Dosen nur den Chemismus der Zellen beeinflussen, in gröfseren aufserdem plasmolytisch wirken.

Die Übersicht über diese Gifte kann nur in gedrängter Form gegeben werden, für Spezialstudien mufs auf die Lehrbücher der Intoxikationen von Kobert, L. Lewin u. a. verwiesen werden.

1. Gruppe.

Schädlichkeiten, welche zur Auflösung roter Blutkörperchen führen. Für klinische Zwecke kommen hier in Betracht:

1. **Transfusionen von heterogenem Blute.** Besonders die in der Therapie eine Zeitlang viel ausgeführten Lammbluttransfusionen bei Menschen, aber auch sonstige im Tierexperimente angewandte Einspritzungen von Blut einer fremden Tierspezies führen, wie Landois zuerst nachwies, zur Auflösung von roten Blutkörperchen und Intoxikationserscheinungen, welche in Schüttelfrost und Fieber, Atemnot und Hustenreiz und blutig tingiertem Auswurfe (bei Menschen), Kopfschmerzen, Hyperämie der Haut und vermehrter Peristaltik bestehen, wozu sich

weiterhin Icterus, Leber- und Milzschwellung, Albuminurie und Hämoglobinurie hinzugesellen.

Diese schweren Erscheinungen allgemeiner Intoxikation und Hämocytolyse treten, wie erwähnt, nicht bei Injektionen reinen Hämoglobins ein, auch wenn dasselbe einer fremden Tierspezies entstammt, das Lösungsvermögen heterogenen Blutes für die roten Blutzellen ist vielmehr zum Teil an die Zellen, zum Teil an das Plasma des Blutes gebunden. Zahlreiche interessante Untersuchungen der letzten Jahre über therapeutische und immunisierende Wirkungen gewisser Blutarten und speziell der Blutsera haben ein grofses und aussichtsvolles Arbeitsfeld für experimentelle Blutuntersuchungen eröffnet, auf das hier nicht näher eingegangen werden kann. Zur Übersicht auf diesem vieldiskutierten Gebiete sei auch auf die neuesten zusammenfassenden Publikationen von Ehrlich und Gruber verwiesen.

Erwähnt sei, dafs trotz der anerkannt hohen Gefahren der Transfusionen heterogenen Blutes neuerdings von Bier wieder derartige Experimente mit Hammelblut an Menschen mit schweren tuberkulösen resp. septischen Erkrankungen ausgeführt worden sind, um durch Fieber, Hyperämie und Anregung des Stoffwechsels eine Reaktion des ganzen Organismus mit günstiger Beeinflussung des Krankheitsprozesses hervorzurufen.

Bis jetzt liegt kein Grund vor, dem Autor auf dem gefährlichen Pfade zu folgen, vielmehr gelten mit Recht die seiner Zeit viel besprochenen Lammbluttransfusionen heute als vollkommen verpönt.

2. **Verbrennungen und Verbrühungen.** Zuerst wurde von Max Schultze im Blutpräparate bei Erwärmung des Objekttisches über 50° C. eine Zertrümmerung von roten Blutkörperchen beobachtet. Bei Tieren fand Wertheim schon wenige Minuten nach erfolgter Verbrühung rundliche Körperchen als Teilungsprodukte von roten Blutkörperchen, und dieselben Befunde erhoben Ponfick (2) und v. Lesser. Der letztgenannte Autor bezog infolge dieser Beobachtungen den Tod nach Verbrühungen auf die akut eingetretene Oligocythämie, eine Ansicht, welcher von Sonnenburg entgegengetreten wurde. Durch Hoppe-Seyler wurde auch bei Menschen nach Verbrennungen Hämoglobinämie und Methämoglobinurie beobachtet, jedoch in so mäfsiger Intensität, dafs die Todesursache jedenfalls nicht in diesen Blutveränderungen zu suchen ist.

3. **Arsenwasserstoff.** Die Einatmung von AsH_3, welcher im gewöhnlichen Leben mit Wasserstoff gemischt vorkommt, übt eine schwere Giftwirkung auf das Blut aus, bestehend in Hämoglobinurie, Icterus, Schwellung der Leber und Milz, sowie Hämoglobininfarkten der Nieren (Koppe, Storch). Im Tierexperiment hat Stadelmann die AsH_3-Ver-

giftung in eingehender Weise studiert und eine enorme Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung aus dem gelösten Hb, dagegen keine Vermehrung der Gallensäuren nachgewiesen.

4. **Morcheln.** Die in weiter Verbreitung vorkommende Lorchel (Helvella esculenta), fälschlich gemeinhin als Morchel bezeichnet, besitzt in wässerigen Auszügen, wie zuerst von Bostroem und Ponfick (3) gezeigt wurde, eine intensive Giftwirkung auf das Blut, bestehend in Hämoglobinämie, Icterus, Hämoglobinurie, Verstopfung der Nieren mit Exitus letalis in schweren Fällen. Die getrockneten Lorcheln sind ungiftig, ebenso die in heifsem Wasser abgebrühten, wobei der Giftstoff in der Brühe enthalten ist. Als giftiges Prinzip der Lorcheln ist die von Böhm und Külz dargestellte Helvellasäure anzusehen.

4. **Saponinsubstanzen.** Unter diesem Namen werden von Kobert verschiedene glykosidische Stoffe zusammengefafst, welche kratzend schmecken, unter der Haut Entzündung erregen und rote Blutkörperchen auflösen, vom Darmkanal fast gar nicht resorbiert werden.

Nach Kobert kommen für die Pathologie vornehmlich in Frage: die in der Rinde von Quillaja Saponaria vorhandenen Saponinsubstanzen Quillajasäure und Sapotoxin, ferner das in den Alpenveilchen (Cyclamen europaeum) enthaltene Cyclamin, das in der Kornrade (Agrostemma Githago) enthaltene Agrostemma-Sapotoxin s. Githagin, und aufserdem steht diesen Stoffen das in verschiedenen Spezies von Solanum, z. B. im Nachtschatten und der Kartoffel enthaltene Solanin nahe.

6. **Schlangengift, Skorpiongift.** Das Gift der Schlangen ist bei den einzelnen Arten verschieden, es gehört zu den Toxalbuminen und bewirkt lokal an der Bifsstelle eine Nekrose der Gewebe mit stark blutiger Durchtränkung, im Blute selbst eine Auflösung der roten Blutkörperchen mit den besprochenen Folgeerscheinungen. Auch der Skorpionbifs wirkt nach Sanarelli zerstörend und koagulierend auf die roten Blutkörperchen.

7. **Gallensäuren** (s. Leber) können bei cholämischen Zuständen, wahrscheinlich im Verein mit anderen toxischen Produkten, hämocytolytisch wirken.

8. **Infektionskrankheiten.** Am häufigsten führen die schweren Malaria-Erkrankungen (s. d.) zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. In Bezug auf die neuerdings vieldiskutierte Rolle des Chinins bei der Entstehung dieser Anfälle sei hier nur in Kürze bemerkt, dafs nach Murri noch niemals Hämoglobinurie infolge von Chiningebrauch beobachtet worden ist, wenn nicht Malaria vorangegangen war, so dafs man annehmen mufs, dafs durch Malaria eine Schwächung und Disposition der Blutzellen geschaffen wird.

Bei Scharlach beobachtete Heubner und bei Typhus Immermann das Auftreten dieser Komplikation. Bei schwerer Sepsis (s. d.) fand ich hochgradige Hämoglobinämie.

9. Infolge von **Guajakolvergiftung** (9jähriges Mädchen erhielt 5 ccm) beobachtete Wyss Auflösung von roten Blutkörperchen und Hämoglobinämie.

10. Die sog. **Winckel'sche Krankheit**, eine seltene schwere Allgemeinerkrankung Neugeborener, welche mit schweren Allgemeinsymptomen, Coma, Somnolenz, unter starker Hämoglobinurie, Icterus und hämorrhagischer Diathese zum Tode führt, ist ebenfalls hierher zu rechnen.

11. Bei **Resorption eines gröſseren abdominalen Blutergusses** infolge von Extrauterinschwangerschaft beobachtete L. Michaelis eine Hämoglobinurie, die er nach dem Vorgange von Ehrlich auf Bildung von Autolysmen aus dem eigenen Blute der Kranken zurückführt.

12. Nach Gebrauch von **Extractum filicis maris aethereum** habe ich (Litt.) mehrfach erhebliche Hämocytolyse mit Icterus auftreten sehen und Georgiewski hat später in Tierexperimenten die Folgen der vermehrten Blutkörperchen-Zerstörung in der starken Siderose der Leber, Milz und des Knochenmarkes nachgewiesen.

— — —

Schlieſslich seien hier noch **die Experimente an Tieren** angeführt, welche die Lehre von den Blutgiften wesentlich gefördert haben, obwohl hier zum Teil Gifte verwendet worden sind, welche für die menschliche Pathologie keine Rolle spielen.

In erster Linie sind von Autoren hier zu nennen: Stadelmann, Afanaſsjew, Silbermann, Heinz, Ehrlich, Popoff, Bignami und Dionisi, Dittrich, Albertoni, Biondi, Tallquist u. a.

Als Blutkörperchen zerstörende Stoffe wurden vorzugsweise benutzt: Toluylendiamin, Phenylhydrazin, Pyrodin, Ammoniak, Trimethylamin, Aethylendiamin, Pyrogallussäure, Anilinderivate u. v. a., auſserdem die auch für die Toxikologie des Menschen wichtigen Stoffe.

Von den Ergebnissen dieser Versuche sind bereits im Kapitel der einfachen und perniciösen Anämien diejenigen erwähnt worden, welche für die Lehre von der Entstehung der Anämien durch chronische Giftwirkung von groſser Bedeutung sind.

Auch für die Kenntnisse von der akuten Giftwirkung auf das Blut sind die Experimente mit den genannten Stoffen bedeutungsvoll geworden, da sie zum Teil Beispiele für die einfache Hämocytolyse, zum Teil für Methämoglobin-Bildung mit nachfolgender Lysis abgaben.

II. Gruppe.

Von Giften, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins bewirken, ohne dafs eine Hämocytolyse zu folgen braucht, sind folgende als wichtigste zu nennen:

1. **Stickoxyd** und **Kohlenoxyd** können an Stelle des O_2 im Blute auftreten, doch hat das NO kein praktisches Interesse, um so mehr jedoch das Kohlenoxyd, welches im Kohlendunst und Leuchtgas enthalten ist und zu häufigen Vergiftungen Veranlassung giebt.

Das CO verdrängt O_2 im Blute und bildet eine feste Verbindung mit dem Hb, das Kohlenoxyd-Hämoglobin, doch tritt auch bei den schwersten Vergiftungen intra vitam niemals eine Sättigung des Blutes mit CO ein. Die roten Blutkörperchen werden in ihrer Gestalt dabei nicht geändert, sie zerfallen auch nicht in der Blutbahn. Das Blut nimmt bei CO-Vergiftungen im ganzen eine auffallend hellrote Färbung an, welche es auch nach dem Tode beibehält. Die durch das CO mit Beschlag belegten roten Blutkörperchen sind für den respiratorischen Gaswechsel völlig unbrauchbar geworden, und es erklärt sich hieraus die Schwere der Vergiftungserscheinungen bei einigermafsen intensiver Einwirkung des Gases. Die Vergiftung ist demgemäfs als eine innere Erstickung aufzufassen.

Die Diagnose der CO-Vergiftung ist häufig sehr leicht aus der auffällig hellroten Beschaffenheit des Blutes zu stellen. Der sichere Nachweis des CO-Hb wird durch die spektral-analytische Untersuchung geliefert. Die Streifen des CO-Hb geben fast dasselbe Bild, wie die des O_2-Hb, nur ist das Spektrum des CO-Hb ein wenig nach rechts von dem des O_2-Hb gerückt. Dieser Unterschied ist indes nicht so sehr in die Augen fallend, vielmehr zeichnet sich in charakteristischer Weise das Spektrum des CO-Hb dadurch aus, dafs es sich bei Zusatz von reduzierenden Mitteln nicht ändert, während das O_2-Hb unter den gleichen Bedingungen sein zweistreifiges Spektrum verliert und den breiten Streifen des reduzierten Hb zeigt. Bei Zusatz von 10 $^0/_0$ Ätznatronlösung zeigt CO-Hb beim Erwärmen eine zinnoberrote Färbung, während O_2-Hb bei gleicher Behandlung in eine schwarzbraune, grünliche Masse verwandelt wird.

2. **Schwefelwasserstoff.** Ob der H_2S selbst bei schweren Vergiftungen durch Einatmung des Gases in Laboratorien, Kloaken, Latrinen oder Dunggruben intra vitam eine Veränderung des Hb herbeiführt, ist nach Kobert bisher nicht sicher entschieden. Im Leichenblut ist dagegen diese Veränderung sehr deutlich nachweisbar und daher von erheblichem gerichtsärztlichen Interesse. Es bildet sich hier Schwefelmethämoglobin, auch Sulfomethämoglobin genannt, welches einen

Absorptionsstreifen in Rot zeigt, ähnlich dem des Met-Hb und bei Zusatz von Schwefelammonium und Kalilauge in die Streifen des Hämochromogens übergeht.

Sulfomethämoglobin bildet sich beim Faulen jeder Leiche und verleiht derselben die grüne Färbung.

3. **Blausäure.** Vergiftungen mit Blausäure und Cyankali kommen teils aus selbstmörderischer Absicht, seltener durch versehentliches Eindringen der Gifte in Wunden und durch toxische Dosen von Bittermandelwasser in der Therapie vor.

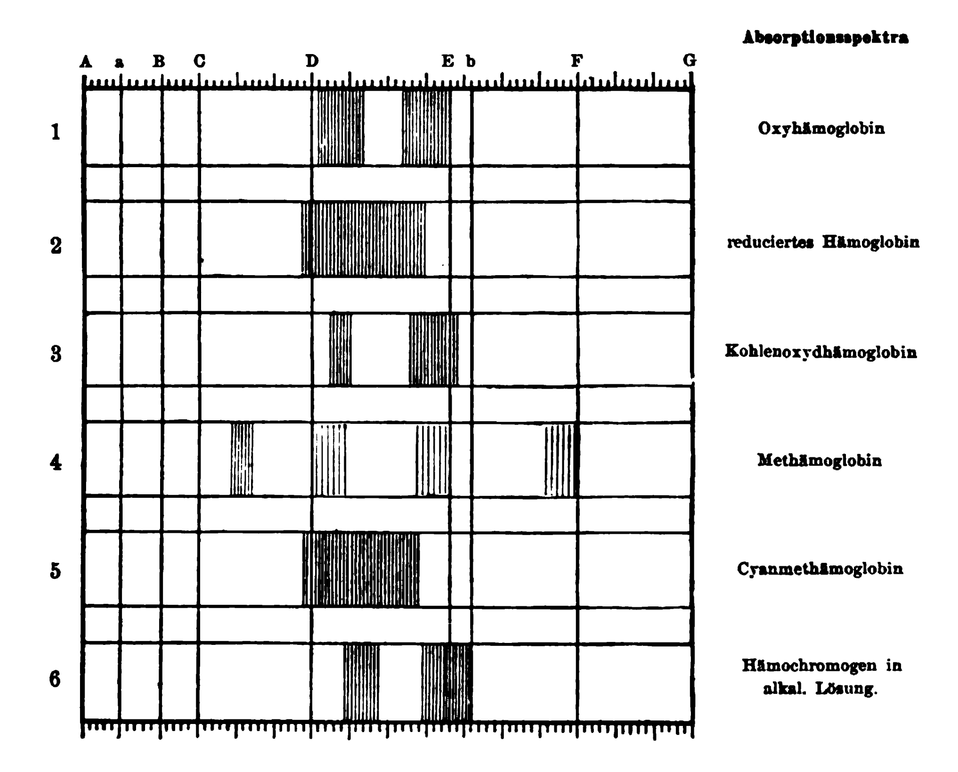
Das Blut zeigt, besonders wenn es aus venösen Bezirken stammt, bei Blausäurevergiftungen eine auffallend hellrote Färbung, welche auf folgenden eigentümlichen Blutveränderungen beruht.

Von Schönbein wurde gezeigt, dafs, während normale Blutkörperchen das Wasserstoffsuperoxyd sehr leicht in Wasser und Sauerstoff zersetzen, schon durch kleine Mengen von Blausäure diese Zersetzung aufgehoben wird, und das Blut sich dunkelbraun färbt. Schönbein schlofs hieraus, dafs die Blutkörperchen durch die Blausäurevergiftung ihre physiologische Wirksamkeit einbüfsen und dafs der Tod infolge gehemmter Respiration eintrete. Diese Annahme ist später durch exakte Stoffwechsel-Untersuchungen von Geppert bestätigt worden, welcher nachwies, dafs durch die Anwesenheit von Blausäure die Gewebe die Fähigkeit verlieren, Sauerstoff zu binden und zu verbrauchen, dafs somit eine innere Erstickung bei Vorhandensein von überschüssigem O_2 eintritt.

Bei der Bildung der auffällig hellroten Totenflecke bei mit Blausäure Vergifteten handelt es sich nach Kobert um Cyanmethämoglobin, welches sich aus dem in den Leichenflecken meist vorhandenen Met-Hb unter Einwirkung von CNH bildet (s. Tafel der Absorptionsspektra).

III. Gruppe.

Als weitere Blutgifte figurieren chemische Substanzen, welche das **Hb der roten Blutkörperchen in Methämoglobin verwandeln,** worauf ein Teil derselben keine weiteren Schädigungen ausübt, der gröfsere Teil aber zur Auflösung von roten Blutkörperchen führt. Das Methämoglobin unterscheidet sich vom Oxy-Hb lediglich dadurch, dafs der Sauerstoff bei demselben erheblich fester gebunden ist als bei dem Oxy-Hb, während die Menge des austreibbaren Sauerstoffes nach Dittrich im Methämoglobin die gleiche ist, wie im Oxyhämoglobin. Die Farbe des Met-Hb ist sepiabraun. Die Veränderung im spektroskopischen Bilde geht aus der vergleichenden Tabelle hervor.



Nach Dennig ist die Toleranz des Organismus gegenüber der Met-Hb-Bildung sehr grofs, denn das Leben erlischt erst, wenn etwa zwei Drittel des Oxy-Hb durch Met-Hb ersetzt sind.

Nach Dittrich u. a. kommen bei schweren Methämoglobin-Vergiftungen meist noch andere toxische Wirkungen neben der Schädigung der Blutzellen in Betracht, wie sich besonders bei den Kali-chloricum-Vergiftungen zeigt.

Nach demselben Autor wird Methämoglobinbildung bewirkt:

1. durch oxydierende Stoffe, wie Ozon, Jod, Chlorate, Nitrite, Nitrate (Nitroglycerin),
2. durch reduzierende Substanzen, wie naszierenden Wasserstoff, Pyrogallol, Brenzkatechin, Hydrochinon etc.,
3. durch Stoffe, welche weder oxydierend noch reduzierend wirken, wie Anilin und seine Verbindungen, Phenol u. ä.

Für die Klinik sind folgende Gifte am wichtigsten:

1. **Chlorsaures Kali.** Wegen der vielfachen therapeutischen Verwendung dieses Mittels sind Vergiftungen mit demselben verhältnismäfsig häufig. Nachdem zuerst durch Jacobi und Marchand die Giftigkeit desselben nachgewiesen, haben spätere Arbeiten des letzteren, so-

wie solche von Cahn, Stokvis, v. Mering u. a. die Blutveränderungen infolge dieser Vergiftung eingehend behandelt. Das chlorsaure Kali wandelt das Oxyhämoglobin in Methämoglobin im Blute um und zerstört die roten Blutkörperchen, so dafs sich bei Kali-chloricum-Vergiftungen dieselben Folge-Erscheinungen der Hämoglobinämie finden, wie bei der zuerst besprochenen Gruppe. Betreffs der Art und Weise, wie die Blutzersetzung zu stande kommt, nimmt v. Mering an, dafs dieselbe der Chlorsäure zuzuschreiben sei und dafs das Salz dabei im Blute eine Reduktion zu Chlorkalium erfahre. Marchand giebt dagegen an, dafs die Menge des im Urin vorgefundenen Chlorats genau der des eingeführten entspricht, und dafs für eine Zersetzung und Reduktion desselben im Körper kein Anhaltspunkt vorliegt. Nach Marchand soll durch die Wirkung der Salzlösung eine Wasserverarmung des Blutes eintreten, und hierdurch sollen Diffusionsprozesse in Wirksamkeit treten, welche die Bedingungen für das Eindringen des Chlorats in die roten Blutkörperchen abgeben. Gegen diese Annahme sprechen allerdings die folgenden Zahlen der Blutmischung in einem selbstbeobachteten Falle.

Ich lasse die Zahlen dieses mit meinem Kollegen Brandenburg gemeinsam beobachteten und von letzterem (s. Litt.) publizierten Falles hier folgen:

Eine 28 Jahre alte Frau hatte am Abend des 4. März ca. 40 g Kali chloricum mit Wasser getrunken. Am nächsten Morgen kam sie zur Behandlung in die II. med. Klinik. Die Blutuntersuchung ergab: neben einer starken Leukocytose, Anwesenheit von nicht sehr zahlreichen Poikilocyten, ferner unregelmäfsige grofse und kleine rote Elemente. Das Blut war schokoladenartig braunrot, zeigte im Spektrum die Streifen des Methämoglobin, das klar abgesetzte Serum war bräunlich gefärbt, enthielt ebenfalls Methämoglobin, desgleichen in starkem Mafse der Urin.

Die Blutuntersuchung ergab:

	Rote Blutkörperchen Millionen	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
am 1. Tage:	4,3	21,4	10,02
„ 2. „	2,5	—	—
„ 4. „	2,3	17,77	10,03
„ 5. „	2,1	—	—
„ 6. „	1,9	14,11	9,55
„ 7. „	1,6	—	—

Das Methämoglobin liefs sich im Serum während der ersten 5 Tage nachweisen, während der beiden letzten Tage war das Serum klar und gelb.

Der Tod erfolgte am 7. Tage, die Sektion ergab parenchymatöse Entzündungen des Myocard, der Leber, Magenschleimhaut und der Nieren, welche aufserdem hochgradige Hämoglobininfarkte aufwiesen.

2. **Pyrogallol, Pyrogallussäure** wird bei Hautkrankheiten vielfach angewandt und kann bei unvorsichtigem Gebrauche zum Tode führen durch Zerstörung von roten Blutkörperchen.

sie vom Blute im Anfall selbst gewonnen sind, nur relativen Wert; denn das Blut erleidet auf der Höhe des Anfalls, besonders zur Zeit des Frostes, unzweifelhaft eine Alteration seiner Gesamtmenge, wie folgende eigene Beobachtung ergiebt.

Bei einem etwa 12 Jahre alten Mädchen traten nach lokaler Einwirkung von Kälte typische Anfälle von Hämoglobinurie ein unter Frösten, Kältegefühl und allgemeinem Unbehagen, und es war mir möglich, zu zwei verschiedenen Malen die Beschaffenheit des aus der Vene entnommenen Blutes vor und während des Anfalles zu ermitteln.

Erste Beobachtung.

Vor dem Anfall:

Rote Blutkörperchen Millionen	Weiſse Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
4,75	12000	18,2	9,04
Im Anfalle, gegen Ende desselben:			
3,62	12000	18,5	9,76

Zweite Beobachtung:

Vor dem Anfall:	18,2	7,5
Auf der Höhe des Anfalles.	19,2	8,9

Das klare Serum war durch Hämoglobin rubinrot gefärbt, ohne rote Blutkörperchen zu enthalten. Die starke Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen ist leicht verständlich, auffällig dagegen ist die Zunahme der Trockenrückstände bei beiden Untersuchungen, und zwar besonders stark ausgeprägt bei der zweiten, welche im Beginne des Frostanfalls bei allgemeiner Blässe der Haut ausgeführt wurde. Es zeigt diese Beobachtung, daſs eine lebhafte Reizung des vasomotorischen Nervensystems bei dem Eintritt des Frostes zur Eindickung des Blutes führte, welche um so beträchtlicher erscheinen muſs, als durch den Zerfall der roten Blutkörperchen und Ausscheidung des Hb die Blutmischung naturgemäſs verdünnt sein muſste.

Die Untersuchung eines frischen Blutströpfchens auf der Höhe des Anfalls ergiebt in ausgesprochenen Fällen neben der Mehrzahl normaler roter Blutkörperchen solche von bizarren Formen, vielfach ausgebuchtet und über die Fläche gebogen, an Poikilocyten erinnernd. Einzelne solcher verbogenen Blutscheiben erscheinen mehr oder minder ihres Hb-Gehaltes beraubt, ausgelaugt — sog. Blutschatten (Ponfick); daneben sieht man Zerfallskörperchen. Die geldrollenartige Anordnung der roten Blutkörperchen ist nach Bristowe und Copeman, Boas u. a. gestört.

Der Hb-Gehalt ist nach Kobler und Obermeier entsprechend der Zahlenverminderung der roten Blutkörperchen während und nach dem Anfall herabgesetzt. Die Regeneration der roten Blutkörperchen

scheint nach den Angaben dieser Autoren sowie nach Bristowe und Copemann, Götze u. a. schnell vor sich zu gehen. Auch das Mädchen eigener Beobachtung hatte den Gesamt-Eiweifsgehalt des Blutes in kurzem ersetzt, doch war das Serum bei der zweiten Blutentnahme auffällig wasserreich geworden.

Die Gerinnbarkeit des Blutes ist nach Hayem und Salle erhöht; doch soll sich nach diesen Autoren der schnell geronnene Blutkuchen sehr rasch wieder lösen — eine Angabe, die Chvostek bestätigt, allerdings mit der Einschränkung, dafs eine derartige Erscheinung sich auch unter anderen Verhältnissen finden kann.

Die Leukocyten zeigen nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren keine nennenswerten Veränderungen.

Im Blutserum findet sich, wie Küssner zuerst im Schröpfblute nachwies, im Anfall und kurze Zeit nach demselben ein je nach der Stärke des Anfalls und nach der Zeit der Blutentnahme höherer oder geringerer Gehalt von gelöstem Hb; doch sind hier ganz besonders die auf S. 406 erwähnten Kautelen bei der Serumgewinnung zu beachten. Fleischer fand im Serum einer Zugpflasterblase Hb-Tröpfchen.

Theorien über das Zustandekommen der Paroxysmen. Die älteren Anschauungen über eine direkte Einwirkung der luetischen oder Malariainfektion sind im allgemeinen verlassen worden; man nimmt besonders seit der Entdeckung der Malariaparasiten an, dafs die Anfälle von Hämoglobinurie, welche in Tropengegenden auftreten — das sog. Schwarzwasserfieber (s. u.) — auf Infektion des Blutes mit Parasiten und mit toxischen Substanzen zurückzuführen und jedenfalls von den hier zu behandelnden Formen der Hämoglobinurie zu trennen sind. Die von Pavy, Mackenzie u. a. angenommene Auflösunng der roten Blutkörperchen in den Nierengefäfsen ist von manchen Seiten als unhaltbar bezeichnet, in neuerer Zeit jedoch wieder von Rosenbach befürwortet worden, welcher sich besonders auf negative Befunde an den Blutkörperchen im zirkulierenden Blute mancher derartiger Kranken beruft. Nach Lichtheim handelt es sich im wesentlichen um Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe, welche bei gewissen Reizen mit einer Auflösung der roten Blutkörperchen reagieren. Nachdem schon früher Mackenzie und Popper auf den Einflufs des vasomotorischen Nervensystems aufmerksam gemacht, trat besonders Murri mit der Annahme hervor, dafs die Krankheit als eine **vasomotorische Neurose** aufzufassen sei, welche sich bei Kälteeinwirkung in einer abnormen Erregung der vasomotorischen Nerven äufsere, infolge deren es zur Erweiterung des Gefäfssystems, Verlangsamung des Blutstromes und daher stärkerer Einwirkung der Kälte kommt.

Gleichzeitig besteht bei diesen Patienten eine krankhafte Störung der blutbildenden Organe, derzufolge die roten Blutkörperchen zum Teil weniger widerstandsfähig sind und zu Grunde gehen.

Auch Ehrlich und Boas sprachen sich für eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen aus, nachdem sie gezeigt hatten, dafs man Blutscheiben künstlich zum Zerfall bringen kann, wenn man bei Stauung durch Abbinden eines Fingers starke Kälte (Eiswasser) einwirken läfst, so dafs sie annahmen, dafs lokal an den der Kälte ausgesetzten Teilen die Hämocytolyse auftrete. Gegen diese Theorie sprechen indes vielfache Beobachtungen, wie das Auftreten von paroxysmaler Hämoglobinurie ohne Kälteeinwirkung nach Marschanstrengungen (Fleischer) und heftigen Gemütsbewegungen (Strübing); auch Beobachtungen von Rodet, welcher im Experimente keine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Kälte fand. Ehrlich selbst wies später nach, dafs diese verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Kälteeinwirkung thatsächlich nicht bestehe und nahm an, dafs sich unter dem Einflusse der Kälte bei spezifisch disponierten Individuen Agentien (Fermente) bilden, die das Cytoplasma schädigen und die Lösungserscheinungen bedingen.

Nach den erwähnten Beobachtungen ist indes die Kälte überhaupt nicht zum Zustandekommen der Blutdissolution nötig, vielmehr wiesen Dapper und neuerdings Chvostek nach, dafs einfache Cirkulationsstörungen durch Abbinden eines Fingers ohne Kälteeinwirkung die Auflösung hervorrufen können, und es ist nach neueren Experimenten von Mannaberg und Donath, welche ebenso wie Murri eine verringerte Resistenz der Blutzellen gegenüber CO_2 fanden, daran zu denken, dafs bei diesen Cirkulationsstörungen die Auflösung der Zellen durch CO_2-Wirkung zu stande kommt.

In neuerer Zeit hat Chvostek in einer Reihe von Versuchen die Frage nach dem Zustandekommen der Anfälle zu klären gesucht und dabei konstatiert, dafs die roten Blutkörperchen derartiger Patienten eine verminderte Resistenz nicht gegen Kälte, wohl aber gegen mechanische Einflüsse besitzen, wobei sich die einzelnen roten Blutkörperchen verschieden resistent zeigen. Die Veränderung der Konstitution der roten Blutkörperchen kann durch Lues, Malaria, Inanition und andere disponierende Ursachen bedingt sein, doch ist dabei die Regenerationsfähigkeit der blutbildenden Organe intakt. Aufser dieser Leichtlöslichkeit eines Teiles der roten Blutkörperchen nimmt Chvostek Cirkulationsveränderungen an, welche infolge abnormer Innervation der Vasomotoren durch Kontraktion der peripherischen Gefäfse zu stande kommt. In den Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie nach Marschanstrengungen sollen diese Cirkula-

tionsstörungen durch Lageveränderung der inneren Organe bedingt sein. In manchen Fällen können die Nieren in hervorragendem Maſse an dem Destruktionsprozeſs beteiligt sein.

Während es Chvostek gelang, die hämoglobinurische Attacke durch Einatmung von Amylnitrit zu coupieren, haben Mannaberg und Donath keinen Erfolg hiervon gesehen und ebensowenig Goldschild, welcher auf v. Leyden's Rat vorschlägt, diese Kranken vielmehr vorsichtig an Kälteeinwirkungen durch Abreibungen etc. zu gewöhnen.

Lichtenstern macht darauf aufmerksam, daſs bei einem und demselben Kranken eine schwere Hämoglobinurie manchmal eintritt, während die Allgemeinerscheinungen, Frost, Fieber, Abgeschlagensein nur gering sind, während umgekehrt manchmal diese schweren Allgemeinsymptome deutlich ausgeprägt sind, dabei aber die Hämoglobinurie ausbleibt.

Auch Chiaruttini sieht als mechanisches Moment für die Auslösung der Paroxysmen vasomotorische Reflexvorgänge an, er findet aber die Resistenz der roten Blutkörperchen selbst nicht herabgesetzt, sondern vindiziert dem Plasma eine globulicide Wirkung gegenüber eigenen und fremden Blutzellen und ist der Ansicht, daſs bei Reizung der Vasomotoren allenthalben, wo Stase des Blutes in den Gefäſsen eintritt, die Hämocytolyse erfolgt.

Wie man sieht, sind die objektiven Befunde in den einzelnen Fällen und demgemäſs auch die Anschauungen der einzelnen Autoren über das Wesen dieser Anfälle sehr verschieden, und es dürfte demnach das Wahrscheinlichste sein, daſs es sich hier nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern daſs die einzelnen Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie sowohl nach ihrer Ätiologie wie nach der Art und Weise des Zustandekommens der Hämocytolyse verschiedenartig aufgefaſst werden müssen.

Litteratur.

Afanassjew. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. 1883. S. 281.
Albertoni. Pflüger's Arch. Bd. 50. 1891. S. 587.
Bier. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 15.
Bignami u. Dionisi. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 5. 1894. S. 422.
Biondi. Ziegler's Beitr. Bd. 18. 1895. S. 194.
Boas. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 32. S. 355.
Böhm u. Külz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 19. 1885. S. 403.
Boström. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 32. 1886. S. 209.
Brandenburg, K. Beobacht. bei einer Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 27.
Bristowe u. Copeman. The Lancet. 1889. August.

Cahn. Arch. f. exper. Path. Bd. 24. 1888. S. 180.

Chiaruttini. Contributo alle patogenesi della Emoglobinuria paroscistica. Arch. per le Scienze med. Vol. 24. 1900. p. 77.

Chvostek. Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien 1894. (Zusammenfassende Monographie mit Litteraturübersicht.)

Dapper. Dissert. Bonn 1887.

Dennig. Über die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Met-Hb-Bildung im Blute. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. H. 5/6.

Dittrich. Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 29. 1892. S. 247.

Dickinson. Med. chirurg. transact. 1865. S. 175.

Drefsler. Virch. Arch. Bd. 6. 1854. S. 264.

Ehrlich. 1. Über parox. Hämoglobinurie. Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1881. 21. März. — 2. Zur Physiologie u. Pathol. der Blutscheiben. Charité-Annal. Bd. X. 1885.

Georgiewski. Ziegler's Beiträge. Bd. 24. 1898. 1.

Geppert. Über das Wesen der CNH-Vergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 15. 1899.

Götze. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 45.

Goldschild. Ein Fall von paroxysm. Hb-urie. Diss. Berlin. 1895.

Grawitz, E. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 52.

Grawitz, E. 2. Charité-Annalen. Bd. 19. 1894. S. 154.

Harley. Med. chir. transact. Bd. 48. 1865. Nr. 161.

Hayem. Gaz. hebdom. 1889. Nr. 11.

Heinz. Virchow's Arch. Bd. 122. 1890. S. 112.

Heubner. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 23.

Hoppe-Seyler. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. 1881. Heft 1.

Immermann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 12.

Jacobi. Handbuch der Kinderkrankheiten von Gerhardt. 1877. Bd. II.

Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893.

Kobler u. Obermayer. Beitr. zur Kenntnis d. paroxysm. Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. XIII. 1887. S. 163.

Küssner. Berl. klin. Wochenschr. 1879. Nr. 37.

Landois. Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. Wien u. Leipzig. 1893.

v. Lesser. Über die Todesursachen nach Verbrennungen. Virch. Arch. Bd. 79. 1880. S. 248.

Lewin, L. Lehrb. d. Toxikologie. Wien 1885.

Lichtenstern. Beitr. z. Lehre v. d. paroxysm. Hb-urie. Prag. med. Wochenschr. 1898. Nr. 12/13.

Lichtheim. Über periodische Hämoglobinurie. Volkmann's Samml. klin. Vortr. 1878. Nr. 134.

Mackenzie. The Lancet. 1879. II. S. 725.

Mannaberg u. Donath. Über paroxysm. Hb-urie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. H. 3/4.

Marchand. Virch. Arch. Bd. 72. 1979. — Arch. f. exper. Pathol. Bd. 23. 1887.

v. Mering. Das chlorsaure Kali. Berlin 1885.

Mesnet. Arch. génér. de méd. 1881. Mai.

Michaelis, L. D. med. Wochenschr. 1901. Nr. 4.

Müller, Fr. Über Anilinvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1887.

Murri. 1. Rivist. clinic. di Bologna. 1879. Nr. 2. — 2. Ibidem. 1880. Febr. — 3. Ibidem. 1885. Nr. 4 (ausführlich cit. bei Chvostek). — 4. Dell' emoglobinuria da chinina. Policlinico 1897, Nr. 22.

Pavy. The Lancet. 1866. II. S. 33.
Ponfick. 1. Über Hämoglobinämie und ihre Folgen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1883. S. 205. — 2. Über plötzliche Todesfälle nach Verbrennungen. Verhdl. d. Naturf.-Vers. 1877. München. — 3. Virch. Arch. Bd. 88. 1882. S. 445.
Popoff. Cit. bei Tallquist.
Popper. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1868. S. 657.
Rosenbach. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 10/11. — Ibidem. 1884. S. 751.
Salle. Cit. bei Hayem (l. c.).
Sanarelli. Di una particolare alterazione dei globuli rossi nucleati prodotta dal veneno dello Scorpio europaeus. Bollet. de sez. dei cult. d. scienze med. 1888.
Schultze, Max. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. I. 1865.
Sonnenburg. Die Ursachen des rasch eintretenden Todes nach ausgedehnten Verbrennungen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 9. S. 149.
Stadelmann. Der Ikterus. Stuttgart 1901.
v. Starck. Über Hb-Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 3/4.
Stewart, Charles. Cit. bei Wickham Legg. St. Barthol. hosp. reports. X.
Sticker. Arzneiliche Vergiftung vom Mastdarm oder von der Scheide aus. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 644.
Stockvis. Arch. f. exper. Path. Bd. 21. 1886. S. 169.
Strübing. Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 1.
Schurig. Über die Schicksale des Hb im Organismus. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 41. 1898. S. 29.
Tallquist. Experimentelle Blutgift-Anämien. Helsingfors. 1899.
Wertheim. Sitzungsber. d. k. k. Ges. d. Ärzte. Wien. med. Presse. 1868. S. 309.
Wyss. Über Guajakolvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 296.

Das normale Blut enthält stets geringe Mengen von Zucker und wird selbst nach längerer Hungerperiode nach v. Mering nur wenig zuckerärmer. Der normale Gehalt beim Menschen beträgt 0,05—0,15 $^0/_0$ und steigt im Diabetes mellitus bis auf 0,57 $^0/_0$ — nach Pavy — in schweren Fällen. Der Zuckergehalt zeigt dabei Schwankungen, welche sich besonders nach dem Gehalt der Nahrung an Kohlehydraten richten.

Auf die Theorien über die glykolytischen Funktionen gewisser Stoffe des Blutes kann hier nicht näher eingegangen werden.

Alkalescenz des Blutes. Die Bestimmungen der Reaktion des Blutes haben gerade bei dieser Krankheit ein besonderes theoretisches und praktisches Interesse. Es wurde zuerst von Stadelmann aus der Beobachtung heraus, dafs im Urin schwerer Diabeteskranker reichlich Ammoniak nachzuweisen ist, gefolgert, dafs sich beim Diabetes im Gefolge der gesteigerten Eiweifszersetzung abnorm grofse Mengen von Säuren im Organismus bilden, und durch Minkowski (1) und Külz wurde konstatiert, dafs es sich hierbei um β-Oxy-Buttersäure handele, neben welcher noch andere Fettsäuren, besonders Acetessigsäure und Milchsäure in Betracht kommen.

Die abnorme Säureproduktion soll eine Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes bei den schweren Formen des Diabetes mellitus bewirken, ganz besonders soll dieselbe nach Stadelmann und Minkowski (2) im Coma diabeticum gesteigert sein, welches durch eine Überladung mit Säure — Säureintoxikation — hervorgerufen werde.

Alkalescenz-Bestimmungen, welche von zahlreichen Autoren, wie Minkowski, Kraus, Mya und Tassinari, v. Jaksch, Lépine, nach den älteren Methoden ausgeführt sind, ergaben für das diabetische Blut zu Zeiten wenig gestörten Allgemeinbefindens keine nennenswerten Verminderungen der Alkalescenz, und v. Jaksch konnte bei manchen Diabetischen Spuren von flüchtigen Fettsäuren im Blute ohne Abnahme der Alkalescenz nachweisen. Bei Anwesenheit gröfserer Mengen jedoch zeigte sich die Alkalescenz geringer, und die niedrigsten Grade fanden sich im Coma diabeticum.

Nachdem durch Zuntz und Löwy gezeigt war, dafs bei den älteren Methoden der Alkalescenz-Bestimmung nur ein Teil des im Blute vorhandenen Alkali der Titration zugänglich ist, wurden nach der Methode dieser Autoren (s. S. 37) neuerdings bei Diabetikern von A. und J. Löwy, von Magnus-Levy, J. Straufs Untersuchungen bei Diabetikern ausgeführt, welche zum Teil sehr hohe Alkalescenz-Werte ergaben. Nimmt man eine normale Alkalescenz des Blutes = 300—350 mg NaOH an, so übertreffen die Werte, welche z. B. J. Straufs bis 545 mg fand ganz beträchtlich das Normale; es ergab

sich aber auch bei diesen Untersuchungen, wie bei denen von Magnus-Levy, dafs mit der Entwickelung des Coma diabeticum die Alkalescenz abnahm.

In letzter Zeit ist von Brandenburg (s. S. 39) gezeigt worden, dafs zu jeder Bestimmung der Alkalescenz des Blutes, gleichzeitig eine Bestimmung des Eiweifsgehaltes hinzukommen mufs, da im Blute nur ein verhältnismäfsig kleiner Teil des Gesamt-Alkali als diffusibles Alkali vorhanden ist, während der gröfsere Teil fest an das Eiweifs gebunden ist und daher in direktem Verhältnis zu der Quantität des vorhandenen Eiweifses steht. Es ist also möglich, dafs abnorm hohe Alkaliwerte im Blute lediglich auf einer abnorm hohen Konzentration des Blutes beruhen.

Brandenburg wies nach, dafs die Menge des diffusiblen Alkali (die Alkalispannung) in den verschiedensten Krankheiten einen sehr konstanten Wert von etwa 60 NaOH innehält, während die Gesamtalkalescenz entsprechend dem höheren oder geringeren Eiweifsgehalte steigt oder sinkt, und dafs die diffusiblen Alkaliverbindungen einen wesentlichen Anteil an den bekanntlich sehr konstanten Werten der molekulären Konzentration des Gesamtblutes haben. Nur bei Coma uraemicum fand Brandenburg eine beträchtliche Herabsetzung der Alkalispannung im Blute.

Es ergiebt sich hieraus, dafs auch für die Frage der Säureintoxikation bei Diabetikern in Zukunft erstens der Eiweifsgehalt des Blutes berücksichtigt werden mufs, und dafs man zweitens zwischen der diffusiblen Komponente des Gesamtalkali und der an das Eiweifs gebundenen unterscheiden mufs. Vielleicht ergiebt sich hieraus auch eine Erklärung für das Versagen der therapeutischen Versuche, das Coma diabeticum durch Alkalizufuhr zum Blute zu beseitigen.

Farbenreaktionen des diabetischen Blutes. Im Jahre 1894 beschrieb Bremer eine eigenartige Reaktion des diabetischen Blutes gegenüber den gewöhnlichen sauren und basischen Blutfarbstoffen. Bei der **Bremer'schen Probe** werden eine 0,5prozentige wässerige Eosinlösung und eine gesättigte wässerige Methylenblaulösung in zwei Schälchen derartig gemischt, dafs in dem einen ein geringes Überwiegen des Eosin, in dem anderen des Methylenblau durch Eintauchen von Filtrierpapier zu konstatieren ist. Die in gewöhnlicher Weise hergestellten Deckglaspräparate des diabetischen Blutes, welche durch Erhitzen auf 125° C. fixiert sind, zeigen in diesen Farblösungen gar keine oder eine schwach gelbliche Färbung der Erythrocyten, während sich gesunde rote Zellen braunrot färben. Die Erythro-

cyten zeigen also bei Diabetikern nicht die gewöhnliche Oxyphilie, doch ist die Angabe von Bremer bemerkenswert, dafs sie zu Aurantia und Säurefuchsin die gewöhnliche Affinität zeigen.

Die Färbetechnik ist von Bremer selbst in verschiedener Weise späterhin variiert worden, und am bemerkenswertesten ist die leicht auszuführende makroskopische Probe, welche darin besteht, dafs diabetisches Blut in dicker Schicht auf einen Objektträger ausgestrichen, getrocknet und bei 125° C. fixiert wird, worauf mit einer 2 % Methylenblaulösung gefärbt wird. Während sich normales Blut hiermit makroskopisch deutlich blau färbt, nimmt diabetisches Blut nur einen schwach gelblich-grünen Farbenton an.

Es besteht also, was von manchen Autoren auf diesem Gebiete nicht genügend beachtet wird, nicht nur eine herabgesetzte Oxyphilie der Erythrocyten, sondern auch eine eigentümliche Einwirkung auf das basische Methylenblau.

Diese letztere Eigenschaft zeigt sich in der **Williamson'schen Probe,** welche kurze Zeit nach der Bremer'schen Mitteilung bekannt gegeben wurde. Nach Williamson giefst man in ein sorgfältig gereinigtes enges Reagensglas 40 cmm destilliertes Wasser, entnimmt mit der Pipette des Gowers'schen Hämoglobinometers (S. 27) 20 cmm des diabetischen Blutes und fügt diese dem Wasser zu, hierzu werden 1 ccm wässeriger Methylenblaulösung (1 : 6000) und 40 ccm Kalilauge (6 %) zugesetzt und das Glas wird dann in ein kochendes Wasserbad für 3—4 Minuten gestellt. Zweckmäfsig beschickt man gleichzeitig ein zweites Reagensglas mit gesundem Blute und man findet dann, dafs sich die Farblösung durch das diabetische Blut entfärbt und gelblich wird, während das gesunde Blut keine Änderung der Farbe bedingt.

Während diese letztere Probe mit Sicherheit auf eine Reduktion des Methylenblau durch den Blutzucker oder andere reduzierende Substanzen im Blute zurückzuführen ist, hat man dem eigentlichen Wesen und dem diagnostischen Werte der Bremer'schen Probe sehr verschiedene Deutungen gegeben.

Zunächst ist zu erwähnen, dafs diese Reaktion keineswegs ausschliefslich bei Diabetes vorkommt, sondern nach Lépine und Lyonnet, Eichner und Fölkel, Hartwig u. a. auch bei Leukämie, Pseudoleukämie, Morbus Basedowii, Polyneuritis, Marasmus und einigen anderen Affektionen beobachtet worden ist, welche nicht mit Glycosurie einhergingen, so dafs es zunächst ausgeschlossen erscheint, dafs die Reaktion eine spezifische Folge der Glykämie ist.

Trotzdem geht Le Goff, welcher dieser Reaktion ein ziemlich umfangreiches Buch gewidmet hat, so weit, das Methylenblau nicht nur zur Dosierung des Blutzuckers, sondern sogar zur Therapie des Dia-

betes zu empfehlen, da er bei einigen Diabetikern nach dem innerlichen Gebrauche von Methylenblau eine progressive Abnahme des Zuckergehaltes im Urin fand!

Im übrigen nehmen Le Goff und Pierre Marie eine degenerative Veränderung des Cytoplasma der Erythrocyten infolge der diabetischen Grundkrankheit an, eine Ansicht, welche angesichts der Thatsache, dafs Diabetiker keineswegs Neigung zu Anämie zeigen, die doch bei so allgemeiner Veränderung der Zellen auftreten müfste, nicht haltbar ist.

Von mehreren Autoren wird berichtet, dafs keineswegs alle Diabetiker die Bremer'sche Reaktion zeigen, und dafs andererseits die Reaktion bestehen bleiben kann, wenn auch der Zucker aus dem Urin geschwunden ist.

Von verschiedenen Seiten ist die Reaktion in Beziehung zu der Alkalescenz des Blutes gebracht worden, und zwar führen Lépine und Lyonnet, sowie Eichner und Fölkel die Entstehung der Reaktion auf eine Herabsetzung der Alkalescenz zurück, während Loewy bei deutlichem Bestehen der Bremer'schen Reaktion verhältnismäfsig hohe Alkalescenzwerte fand. Trotzdem ist zu berücksichtigen, dafs Loewy thatsächlich durch Zusatz von Säuren zu normalem Blute die Reaktion erzielte, und dafs Hartwig wiederum durch Zusatz von Alkalien zu diabetischem Blute die Reaktion schwinden sah, was in den Versuchen von Loewy allerdings nicht eintrat.

Bei diesen Widersprüchen macht Schneider darauf aufmerksam, dafs im Blute sehr wohl abnorme Säuremengen vorhanden sein können, welche in den gewöhnlichen Alkalescenz-Bestimmungen nicht ihren Ausdruck finden; er nimmt vielmehr nach Untersuchungen, welche er mit fixierten Blutproben an verschiedenen Harnen angestellt hat, an, dafs die Bremer'sche Reaktion ganz parallel den abnormen Säuremengen im Blute auftrete.

Nach dem, was oben über die Schwierigkeiten der Alkalimetrie im Blute gesagt wurde, ist über diese Beziehungen der Reaktion zur Alkalescenz des Blutes noch weitere Klärung zu erwarten.

R. Müller führt die Erscheinung auf die reduzierende Wirkung des Zuckers und anderer reduzierender Substanzen im Blute zurück, doch ist damit noch nicht das eigentümliche Verhalten der Erythrocyten gegenüber dem Eosin erklärt.

Fett im Blute. Bei manchen Diabetischen findet sich Fett in feinster Verteilung im Blute — Lipämie — ein Zustand, welcher indes nichts für den Diabetes Charakteristisches bildet, sich vielmehr auch unter anderen Verhältnissen, bei Dyspnoë, Alkoholismus, Fettsucht etc. nachweisen läfst.

Der Fettgehalt im diabetischen Blute schwankt in weiten Grenzen, denn Naunyn fand 5,5 ‰ und Lecanu 117 ‰.

Glykogen im Blute bei Diabetes wurde von Gabritschewski in vermehrter Menge mittels der Jodgummi-Reaktion intra- und extracellulär nachgewiesen; dagegen fand Livierato bei Diabetes nur wenig Glykogen extracellulär, und es bleiben für diese Angaben die Schwierigkeiten zu berücksichtigen, welche auf S. 108 in betreff der Deutung dieser jodophilen Substanzen besprochen wurden.

Litteratur.

Brandenburg. Über Alkalescenz und Alkalispannung des Blutes in Krankheiten. Vortr. im Verein f. inn. Med. 1901. 25. Nov.

v. Brasol. Arch. f. Anat. u. Physiol. Abth. f. Phys. 1884.

Bremer. Über eine Färbemethode, mit der man Diabetes und Glykämie aus dem Blute diagnosticieren kann. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1894. Nr. 49 und Centralbl. f. inn. Med. 1897. Nr. 22.

Eichner u. Fölkel. Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 46.

Gabritschewski. Mikrosk. Unters. über Glykogenreakt. im Blute. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1891. S. 272.

Le Goff. Sur certaines réactions chromatiques du sang. Paris 1897.

Hartwig. Über die Farbenreaktionen des Blutes bei Diab. mell. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 62. 1899. S. 287.

v. Jaksch (1). Über diabetische Lipacidurie u. Lipacidämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11. 1886. S. 307. — (2) Über die Alkalescenz d. Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1888. S. 350.

Kraus. Arch. f. Heilk. Bd. X. 1889. S. 106.

Külz. Zeitschr. f. Biol. Bd. 20. 1884. S. 165.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes etc. Leipzig 1878.

Lépine u. Lyonnet. Lyon méd. 1896. Nr. 23.

Livierato. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 303.

Löwy, A. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894. Nr. 45.

Löwy, J. Arbeiten über das Verhalten des diabet. Blutes zu den Anilinfarbstoffen. Fortschr. d. Med. Bd. 16. 1898. S. 171.

Magnus-Levy. Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1899.

Marie, P. et Le Goff. Bull. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Nr. 16. 1897.

Minkowski. 1. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1874. S. 35. — 2. Über den CO_2-Gehalt des Blutes beim Diab. mell. und im Coma diabeticum. Mitteil. a. d. med. Klinik in Königsberg. 1888. S. 174. — 3. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 5.

Müller, R. Über die Methylenblaufärbung des Diabetikerblutes. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 25.

Naunyn. Der Diabetes mellitus. Wien 1898.

v. Noorden, C. Die Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung. Berlin 1898.

Pavy. Verhandl. d. X. intern. Kongr. II. Abth. S. 80. 1891.

Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.

Schneider. Zur Bedeutung der Bremer'schen Probe bei Diabetes. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 25.

Spitzer. Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 42 und Pflüg. Arch. Bd. 60. S. 303.
Stadelmann. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 17. 1883. S. 419.
Straufs, J. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. 1900. S. 588.
Williamson. Brit. med. Journ. 1896. 19. Sept.

2. Gicht.

Über Änderungen der Konzentration oder der zelligen Elemente des Blutes bei Gicht ist wenig bekannt, ein Umstand, der darauf schliefsen läfst, dafs wesentliche Änderungen der Blutmischung durch den gichtischen Prozefs nicht bedingt werden.

Bei zwei Kranken eigener Beobachtung, welche mit chronischer echter Gicht behaftet waren, zeigte die Zahl der roten Blutkörperchen, der weifsen Blutkörperchen, der Wassergehalt im Blute und im Serum völlig normale Werte. Neufser fand bei Behandlung von Trockenpräparaten des Blutes mit Ehrlich'scher Triacidmischung an den Leukocyten zumeist in der unmittelbaren Umgebung des Kernes Körnchen und Klumpenbildungen, welche sich mit der basischen Komponente des Farbstoffes (Methylgrün) intensiv schwarz färbten und ganz besonders häufig in den kleinen und grofsen mononukleären, aber auch in den neutrophilen und eosinophilen Zellen zu sehen waren. Eine sichere Deutung dieser Gebilde vermag Neufser nicht zu geben; er führt sie auf Veränderungen des Nukleoalbumins der Leukocytenkerne zurück. Den weiteren Folgerungen jedoch, welche sich auf die Beziehungen dieser Körnchen zur uratischen Diathese und den Gegensatz derselben zur tuberkulösen Diathese beziehen (cf. das Original) vermag ich nicht beizustimmen.

Chemie des Blutes. Bei der Bedeutung, welche man seit langem der Harnsäure in der Ätiologie und Pathologie der Gicht beimifst, ist naturgemäfs die Frage nach dem Vorkommen derselben im Blute Gichtischer von hoher Wichtigkeit. In zuverlässiger Weise wurde der Nachweis von Harnsäure im Blute von Gichtkranken von Garrod in grofsen Mengen von Blutserum, welches durch Aderlafs gewonnen war, mittels der Murexidprobe geliefert, und zwar fand Garrod bei fünf derartigen Analysen 0,025—0,175 g Harnsäure auf 1000 g Serum. Später stellte er seine Versuche zum Nachweise der Harnsäure derart an, dafs er ca. 10 ccm Serum mit Essigsäure ansäuerte und einen Zwirnfaden während 18—48 Stunden in die Flüssigkeit tauchte, welcher sich bei Anwesenheit von $\bar{U}$ in der angegebenen Zeit mit $\bar{U}$-Kristallen bedeckte.

In der Folgezeit wurde nach der exakten Methode von Salkowski-Ludwig durch die Untersuchungen von G. Salomon und v. Jaksch nachgewiesen, dafs die Anwesenheit von Harnsäure im Blute keines-

wegs ein Charakteristikum für die Gicht bildet, wie dies Garrod angenommen hatte, daſs vielmehr auch bei anderweitigen Erkrankungen wie Pneumonie (Salomon, v. Jaksch), bei dyspnoischen Zuständen infolge von Emphysem und Herzfehlern, sowie häufig bei Nephritis und schweren Anämien (v. Jaksch) sich geringe Mengen von Harnsäure nachweisen lassen. Magnus-Levy konnte in zahlreichen Untersuchungen keine konstante Vermehrung der $\bar{U}$ im Blute während des gichtischen Anfalles nachweisen.

Neuerdings fand Klemperer bei Gichtischen in 1000 ccm Blut 0,067—0,0915 g $\bar{U}$; bei Gesunden dagegen fanden alle genannten Autoren keine $\bar{U}$ oder nur Spuren derselben; doch hat später Weintraud in einem interessanten Versuche gezeigt, daſs auch beim Gesunden nach Genuſs von nukleïnhaltiger Kost (Kalbsthymus), welche die $\bar{U}$-Ausscheidung im Urin vermehrt, $\bar{U}$ im Blute auftreten kann, deren Menge in dem erwähnten Falle 7 mg auf 140 g Blut betrug. Nach all diesen Erfahrungen stimmen v. Jaksch, v. Noorden, Klemperer und Weintraud darin überein, daſs die Vermehrung der Harnsäure im Blute nicht als Charakteristikum, auch nicht einmal als wichtiger Faktor beim Auftreten der gichtischen Erkrankung anzusehen ist.

Alkalescenz. Es liegen hierüber spärliche Untersuchungen vor, von welchen sowohl die älteren von Pfeiffer, Jeffries und Drouin, sowie die aus neuester Zeit stammenden von Löwy eine Steigerung der Alkalescenz, diejenigen von Klemperer unter Bestimmung des CO_2-Gehalts des Blutes gewonnenen eine leichte Herabsetzung im akuten Gichtanfall ergaben. Magnus-Levy fand keinen Zusammenhang zwischen Alkalescenz-Abnahme und Gichtanfall.

Sowohl v. Noorden wie Klemperer weisen die früher herrschende Annahme von dem Einfluſs vermehrter Säurebildung im Blute beim Zustandekommen des Gichtanfalles zurück.

Litteratur.

Drouin. Cit. bei v. Noorden (l. c.).

Garrod. 1. Medical. chirurgic. transactions. London 1848 u. 1854. — 2. Natur u. Behandlung der Gicht. 1861.

Klemperer. Zur Pathologie u. Therapie der Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 40.

v. Jaksch. Über d. klin. Bedeutung von $\bar{U}$ und Xanthinbasen im Blute. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 11. 1890. S. 415.

Jeffries. Cit. bei v. Noorden (l. c.).

Löwy. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1894. S. 785.

Magnus-Levy. Über Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. 1898. S. 366.

Neuſser. Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 39.

v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels. S. 440.
Pfeiffer. Die Gicht. Wiesbaden 1871.
Salomon, G. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 2. 1878. S. 65 u. Charité-Annalen. Bd. 5. 1878. S. 139.
Weintraud. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Vereinsbeil. S. 185.

3. Fettsucht.

Mit Recht wird bei der klinischen Beurteilung eines Falles von Fettsucht ein grofses Gewicht auf das Verhalten des Blutes gelegt; da Blutarmut und Muskelschwäche die Prognose der Krankheit sehr ungünstig gestalten.

Bei der direkten Untersuchung des Blutes dieser Kranken begegnen wir aber vielen Schwierigkeiten in der Deutung des Blutbefundes, so dafs man hieraus nur mit Vorsicht Schlüsse ziehen darf.

Viel wichtiger, als die Zusammensetzung des einzelnen Blutstropfens ist die bereits auf S. 176 erwähnte Thatsache, dafs fettreiche Tiere eine deutliche **Verringerung der Gesamtblutmenge** eine „Oligaemia vera" zeigen, wie Ranke an fettreichen Kaninchen (s. oben) und ferner Heifsler bei gemästeten Schweinen fand, welche nur 2,25 % des Reingewichtes als Gesamtblutmenge gegenüber 7,8 % bei mäfsig fettreichen Tieren aufwiesen.

Leider besitzen wir keine Möglichkeit, diese Verhältnisse am Lebenden zu ermitteln, sie müssen aber trotzdem bei der Beurteilung des ganzen Status eines Fettsüchtigen wohl berücksichtigt werden.

Von den spärlichen Untersuchungen, welche bisher **am Blute Fettsüchtiger** angestellt sind, müssen die meisten wegen der dabei angewandten Untersuchungsmethoden mit Vorbehalt aufgenommen werden. Die Zahlen der roten Blutkörperchen wurden bei Fettsüchtigen von Bouchard auf durchschnittlich 5 Millionen bestimmt. Mittels spektrophotometrischer Untersuchung fand Leichtenstern bei vier fettleibigen Personen, von welchen keine in ihrem äufseren Erscheinen Zeichen von Anämie darbot, eine ziemlich beträchtliche Herabsetzung des Hb-Gehalts; und Leichtenstern spricht sich dahin aus, dafs, wenn es auch Fettsüchtige mit erhöhtem Hb-Gehalt giebt, doch bei pathologischer Fettsucht eine Herabsetzung desselben häufig zu beobachten ist.

Demgegenüber sind die bei 100 Fettleibigen von Kisch mittels des Fleischl'schen Hämometers gefundenen Werte mit Vorbehalt aufzunehmen, da die Exaktheit dieser Methodik, wie mehrfach erwähnt, mit Recht von vielen Seiten angezweifelt wird. Kisch fand bei 79 von 100 Fettleibigen den Hb-Gehalt beträchtlich vermehrt, bis 120 % des Normalen, bei 21 anderen dagegen vermindert, und unterscheidet hier-

nach eine plethorische und eine anämische Form der Fettsucht, von welchen bei Männern die plethorische sich zur anämischen der Häufigkeit nach verhält wie 7 : 1, bei Frauen wie 2 : 1. Eine mäſsige Erhöhung der Konzentration fand Oertel mit ähnlichen photometrischen Methoden bei Fettleibigen, allerdings nur um 5—8 % über der Norm.

Bei dieser Spärlichkeit der Litteraturangaben dürften die folgenden Beobachtungen von Interesse sein, welche bei zwei fettsüchtigen Frauen der Gerhardt'schen Klinik vor und während des Verlaufes einer Entfettungskur von mir gemacht wurden. Die Kuren wurden bei reichlicher Eiweiſsnahrung unter Beschränkung der Fette und Kohlehydrate geführt.

Blutuntersuchungen aus der Vene.

1. Frau Kl., 40 Jahre alt, an rheumatischen Beschwerden leidend, ohne besondere Organerkrankung.

Datum	Körpergewicht Kilo	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
6. 11. 93:	79,65	21,49 %	9,77 %
10. 11. 93:	78,10	20,34 %	10,59 %
22. 11. 93:	77,02	19,69 %	9,90 %
28. 11. 93:	75,89	20,04 %	8,84 %
4. 12. 93:	75,70	20,35 %	?
7. 12. 93:	74,80	19,29 %	9,20 %.

2. Frau St., 45 Jahre alt. Entfettungskur hatte am Tage vorher begonnen.

Datum	Körpergewicht Kilo	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
6. 11. 93:	80,05	21,10 %	9,50 %
10. 11. 93:	78,96	22,85 %	9,76 %
22. 11. 93:	78,80	21,82 %	9,35 %
28. 11. 93:	77,00	22,00 %	9,58 %
4. 12. 93:	75,50	20,82 %	9,97 %
16. 12. 93:	74,50	20,29 %	8,64 %

Beide Frauen zeigten fast normale Werte für den Wassergehalt des ganzen Blutes und des Serum. Infolge der Entfettungskur lieſs sich bei beiden Kranken zu Zeiten stärkeren Absinkens des Körpergewichts, bei der ersten im Anfang, bei der zweiten gegen Ende der Beobachtung eine Vermehrung des Wassergehalts im Blute nachweisen, an welcher das Serum nicht unbeträchtlich beteiligt war. Eine anfängliche Steigerung der Blutkonzentration bei Fall zwei dürfte wohl auf die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen sein.

Ganz im allgemeinen ist bei Blutuntersuchungen Fettleibiger zu berücksichtigen, daſs derartige Kranke zumeist starke Neigung zu Schweiſsen zeigen, daſs also ein Auftreten von Erhöhung der Blut-

konzentration, wenn sie nicht dauernd beobachtet wird, immer mit einiger Vorsicht gedeutet werden muſs.

Fett im Blute ist auch bei Fettsüchtigen öfters beobachtet worden, ohne daſs das Auftreten vermehrter Fettmengen im Blute eine besondere pathologische Bedeutung hätte, vgl. S. 44.

Litteratur.

Bouchard. Malad. par ralentissement de la nutrition. 1890.
Gumprecht. Über Lipämie. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 39.
Heiſsler. Arb. aus dem path. Inst. in München. Stuttgart 1886. S. 322.
Kisch. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei Lipomatosis universalis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12. Heft 4.
Leichtenstern. Unters. über d. Hb-Gehalt etc. Leipzig 1878. S. 44.
Oertel. Allgem. Therapie der Kreislaufstörungen. Leipzig 1891. S. 36.

4. Die hämorrhagischen Diathesen.

Purpura, Morbus maculos. Werlhofi, Skorbut, Barlow'sche Krankheit, Hämophilie.

Die Krankheiten dieses Abschnittes, bei denen die Neigung zu Blutungen als Hauptsymptom obenan steht, haben bisher in Bezug auf die Zusammensetzung des Blutes selbst sehr unbefriedigende Untersuchungsergebnisse gezeitigt.

Bei den unkomplizierten Fällen von **Purpura hämorrhagica** haben die meisten Autoren, wie Immermann, Laache nur ganz geringfügige Verminderungen der Erythrocytenzahl, Ajello neuerdings etwas stärkere Herabsetzung auf 2,5—3 Millionen bei spezifischem Gewicht des Blutes von 1043 gefunden. Dabei zeigen die roten Blutkörperchen meist eine besonders schnelle Regeneration und morphologisch keine besonderen Abweichungen, nur Spietschka beobachtete bei protrahierten Hämorrhagien kernhaltige rote Blutkörperchen mit polychromatophilem Protoplasma.

Interessant ist die Beobachtung von Ajello, welcher in einem Falle im Spektrum des Blutes Methämoglobin nachwies. Ajello nimmt an, daſs Purpura hämorrhagica durch Autointoxikation vom Intestinaltraktus infolge resorbierter Produkte der Eiweiſsfäulnis entstehen kann, auch Schwab nimmt eine Einwirkung von Toxinen bei dem Auftreten von Purpura an. Bei anderen Formen, welche im Anschlusse an Infektionskrankheiten entstanden, sowie bei skorbutischen Erkrankungen ist das Blut auf Bakterien zum Teil mit positivem Erfolge untersucht worden, und zwar fanden Kolb, Tizzoni, Babes, Letzerich Bazillen, Hanot und Luzet, Widal und Thérèse Strepto-

kokken, Lebreton Staphylokokken, negative Befunde dagegen hatten Marfan, Legendre, Denys u. a.

Vermehrung der Leukocyten wurde von den meisten Beobachtern, wie Immermann, Laache, Denys, gefunden, und letzterer macht besonders auf das Vorkommen von Zerfallsprodukten der Leukocyten im Blute aufmerksam.

Die Blutplättchen zeigen nach Denys eine auffällige Verringerung auf der Höhe der Erkrankung.

Auch beim **Skorbut** haben die Untersuchungen keine irgendwie charakteristischen Veränderungen des Blutes ergeben, sondern lediglich Erscheinungen einfacher Anämie, entsprechend der Schwere der Erkrankung, und auch hier zeigt das Blut in solchen Fällen, welche günstig verlaufen, eine schnelle Regeneration der zelligen Elemente, so dafs Bouchut beispielsweise vier Wochen nach dem Beginne schwerer nasaler Blutung 557875 rote Blutkörperchen und drei Monate später 3,627 Millionen derselben nachweisen konnte. Uskow fand leichtere Herabsetzungen der Zahl auf 3,5—4,7 Millionen und Hayem ähnliche Zahlen. Wjeruschki fand starke Schwankungen an Zahl und Gröfse der roten Blutkörperchen je nach der Intensität der Erkrankung.

Der Hb-Gehalt scheint nach den vorliegenden Mitteilungen stärker verringert zu sein, als die Zahl der roten Blutkörperchen, denn Hales White*) fand denselben auf 20 % herabgesetzt bei Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen auf 40,5 % des Normalen; auch den Eisengehalt fand Chalvet*) stärker herabgesetzt, und neuerdings berichtet Albertoni, dafs das Fe stärker vermindert sei, als die Zahl der roten Blutkörperchen, während allerdings Opitz u. a. normalen Fe-Gehalt gefunden haben.

Die Leukocyten sind zumeist an Zahl vermehrt, nach Uskow zwischen 20000 und 47000 schwankend. Doch soll nach Hoffmann das Auftreten der Leukocytose an die den Skorbut komplizierenden Entzündungen gebunden sein. Hayem und Robin konstatierten das Auftreten zahlreicher, den Blutplättchen ähnlicher Gebilde, und Penzoldt, welcher ebenfalls kleine, teils gekörnte, teils stark lichtbrechende Körperchen im Blute fand, nahm an, dafs es sich um noch nicht voll entwickelte rote Blutkörperchen handele.

Von den Ergebnissen der chemischen Untersuchungen wurde früher besonders die Verminderung des Kaligehaltes im Blute hervorgehoben, welche man auf Grund der Untersuchungen Garrods annahm, welcher den Urin Skorbutischer auffällig kaliarm fand. Neuere

---

*) Cit. bei Koch (s. Litt.).

Untersuchungen von Biernacki haben erwiesen, dafs bei allen einfachen Anämien das Blut besonders an Kali verarmt, und Albertoni hat gezeigt, dafs bei Skorbut der Gehalt an Kali und Natron im Blute in denselben Verhältnissen schwankt, wie bei anderen leichteren Anämien, dafs jedenfalls keine besonders starke Kaliverminderung besteht.

Die Alkalescenz des Blutes soll nach Ralfe und Cantani bei Skorbut verringert sein, und zwar nach Cantani infolge eines Mifsverhältnisses gewisser Bestandteile des Stoffwechsels, besonders der Alkalien und Säuren. Neuere Bestätigungen dieser Angaben habe ich nicht gefunden.

Über die Ätiologie des Skorbutes sind in letzter Zeit interessante Experimente von Fr. G. Jackson und Vaughan Harley an drei Gruppen von Affen angestellt worden, um den Einflufs der Nahrung auf die Entstehung der Krankheit zu studieren, speziell in Rücksicht auf den altbekannten kurativen Wert frischer Pflanzenstoffe.

Während die erste Gruppe, welche mit gekochtem Reis, etwas Mais und einer kleinen Quantität frischen Fleisches gefüttert wurde, keine skorbutischen Erscheinungen zeigte, traten diese bei der zweiten Gruppe auf, welche anstatt des frischen verdorbenes Fleisch erhielt, und bei einer dritten Gruppe in ähnlicher Weise, obwohl bei dieser frische Vegetabilien gleichzeitig gegeben wurden. Die Autoren glauben infolgedessen, dafs nicht der Ausschlufs frischer Vegetabilien und exklusiver Genufs von Fleisch den Skorbut hervorruft, sondern dafs es die Ptomaine des verdorbenen Fleisches sind, die zur Intoxikation und schweren Erkrankung führen. Sie führen als Beispiel Nansen und Johannsen an, die monatelang nur von Fleisch und Fett lebten, trotzdem aber gesund blieben, da beides unverdorben war, und sie legen daher bei der Prophylaxe des Skorbuts das Hauptgewicht auf gute Beschaffenheit des Fleisches. — Diesen Anschauungen gegenüber weist Home auf die altbewährten Erfahrungen über die günstige Wirkung der Vegetabilien, speziell des Citronensaftes bei Skorbut hin. Seiner Ansicht nach entsteht der Skorbut nicht durch primäre Ptomainresorption, sondern durch die im verdorbenen Fleisch vorhandenen Bakterien, welche eine Entzündung des Zahnfleisches hervorrufen, worauf sich die skorbutischen Symptome durch sekundäre Infektion des Verdauungstraktus in ähnlicher Weise entwickeln sollen, wie dies W. Hunter (s. oben) für die perniciöse Anämie annimmt. Er hält den Citronensaft (und ähnliche Vegetabilien) als lokales Antiseptikum, Stomachikum und Antifermentativum für ein gradezu spezifisches antiskorbutisches Mittel.

Bei der **Barlow'schen Krankheit** sind nach Barlow's Ansicht die Erscheinungen von Anämie ebenso als Folgen der subperiostal und an anderen Stellen ergossenen innerlichen Blutungen aufzufassen, wie bei Hämorrhagien nach aufsen. Dafs bei weit verbreitetem Sitze starker Blutungen sich auch bei Barlow'scher Krankheit hochgradige Anämie entwickeln kann, zeigt eine Beobachtung von Reinert, bei welcher der Hb-Gehalt kurz vor dem Tode auf 17 %, die Zahl der roten Blutkörperchen auf 976 000 im cmm sank. Die Leukocyten waren in diesem Falle etwas vermehrt. Bei der Autopsie zeigte das Knochen-

Neuerdings haben F. Krause u. a. mit günstigem Erfolge subkutane Gelatine-Injektionen zur Blutstillung bei Hämophilie ausgeführt.

Litteratur.

Ajello, Salvatore. Contribuoto alla patogenesi ed alla cura della porpora emorragica. Rif. med. 1894. S. 103. (Ref. i. Centralbl. f. inn. Med. 1894. S. 573 u. 1206.)

Albertoni. Contributo alla conoscenza dello scorbuto. Policlinico. 1895. (Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 876.)

Babes, V. Über einen die Gingivitis und Hämorrhag. verursachenden Bacillus bei Skorbut. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1035.

Barlow. Der infantile Skorbut und seine Beziehungen zur Rhachitis. Centralbl. f. inn. Med. Nr. 21/22.

Bouchut. Gaz. des hôp. 1878. S. 1137.

Cantani. Spez. Pathol. u. Therap. der Stoffwechselkrankheiten. IV. Rhachitis und Skorbut. Leipzig 1884.

Denys. Blutbefunde und Kulturversuche in einem Falle von Purpura hämorrh. Centralbl. f. allg. Pathol. 1893. S. 174.

Garrod. Monthly Journal. 1848. Januar.

Grandidier. Die Hämophilie. Leipzig 1877.

Hanot u. Luzet. Cit. bei Denys.

Hoffmann. Lehrb. der Konstitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

Jackson u. Harley. Lancet 1900. 27. Jan.

Home. Lancet 1900. 4. August.

Immermann. Ziemſsen's Handb. f. spez. Path. u. Ther. Bd. XIII. 2. 1879.

Koch, Wilh. Die Blutkrankheiten in ihren Varianten. Stuttgart 1889.

Krause, F. Münch. med. Wochenschr. 1899. S. 1578.

Laache. Die Anämie. Christiania 1883.

Legendre. Centralbl. f. allg. Path. 1893. S. 196.

Letzerich. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. 1891. S. 517.

Lossen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 7. 1876.

Marfan. La maladie de Werlhof. Médec. moderne. 1895. Nr. 30.

Penzoldt. Sitzungsber. der physik.-med. Sozietät. Erlangen 1878.

Ralfe. The Lancet. 1877. 16. Juni und 21. Juli.

Reinert. Beiträge z. Pathologie des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 16.

Schmidt, Alex. s. Zoege v. Manteuffel.

Schwab. Ref. i. Centralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 41.

Spietschka. Über einen Blutbefund bei Purpura hämorrh. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 23. 1891. S. 265.

Tizzoni. Cit. bei Denys.

Uskow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 499.

Wachsmuth. Die Blutkrankheit. Nordhausen 1849.

Widal u. Thérèse. Centralbl. f. allg. Path. 1894. S. 835.

Wjeruschki. Wratsch. 1889.

Wright. Ref. im therapeut. Monatsh. 1892. Nr. 2.

Zoege v. Manteuffel. Bemerkungen zur Blutstillung bei Hämophilie. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 665.

5. Morbus Addisonii.

Exakte Beobachtungen über die Verhältnisse der Blutmischung liegen bei dieser Erkrankung nur in spärlichem Maſse vor.

Die erste Angabe stammt von Addison selbst, der in einem Falle über Vermehrung der weiſsen Blutzellen berichtet. Averbeck hielt gleich Addison die Broncekrankheit für eine spezifische Anämie, deren Wesen aber nicht sowohl in einer Veränderung der Formbestandteile des Blutes als vielmehr in einer Verringerung der Gesamtmenge des Blutes und einer Veränderung der Blutmischung bestehe.

Buhl giebt eine starke Verminderung der roten Blutkörperchen sowie eine ungewöhnliche Armut des Blutes an Fibrin an.

Verschieden lauten die Angaben weiterer Autoren, von denen einige normale Verhältnisse, andere Oligocythämie zum Teil auch Macrocythämie oder Poikilocytose und Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und schlieſslich sowohl normale als erhöhte und herabgesetzte Leukocytenzahlen fanden (Neuſser).

Tschirkoff fand bei zwei Kranken auffällige Tagesschwankungen in der Gesamtmenge des Hämoglobins, sowie im Verhalten des Oxy-Hb gegenüber dem reducierten Hb.

Weiterhin erhielt H. Neumann in einem seltenen Falle Addison'scher Krankheit, welcher ziemlich akut entstanden war und in Heilung überging, auf der Höhe der Erkrankung sehr niedrige Zahlenwerte für die roten Blutkörperchen, welche 1,12 Mill. betrugen und mit zunehmender Besserung des Allgemeinbefindens ganz regelmäſsig anstiegen.

Auffällig war in den späteren Stadien ein abnorm hoher Gehalt an roten Blutkörperchen, bis zu 7,7 Mill. herauf, welcher sich durch Monate verfolgen lieſs.

Nothnagel hält die Anämie nicht für ein primäres Symptom des Morbus Addisonii. Er stellte bei unkomplizierten Addisonerkrankungen durchweg normales Verhalten des Blutbefundes fest und zwar sowohl bezüglich der weiſsen und roten Blutkörperchen als auch bezüglich des Hämoglobingehaltes und der Geldrollenbildung.

Dieser Auffassung Nothnagels schlieſst sich Neuſser in noch erweitertem Maſse an. „Selbst die neueren Untersuchungen hätten keine Konstanz der Befunde zu ergeben vermocht. Eine ausgesprochene Anämie gehöre seines Erachtens nicht zum Bilde des Morbus Addisonii. Wo von einzelnen Autoren von der Norm abweichende Befunde erhoben worden seien, seien dieselben weniger durch den Mor-

XIX. Kapitel.

Krankheiten des Verdauungsapparates.

1. Mundhöhle und Ösophagus.

Über den Einfluſs, welchen **infektiöse Entzündungen der Mundhöhle** auf die Blutbeschaffenheit ausüben können, ist im Kapitel der „perniciösen Anämie“ ausführlich berichtet worden. Nach der Ansicht von W. Hunter bilden solche infektiösen Stomatitiden die primäre Ursache der perniciösen Anämie durch Resorption verschluckter toxischer Stoffe vom Darmkanal aus, eine Ansicht, welche sich in dieser allgemeinen Fassung nicht aufrecht erhalten läſst, doch ist die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges nicht abzuweisen. Sicher entstehen derartige Stomatitiden oft sekundär bei perniciöser Anämie.

Es sei hier ferner an das Auftreten schwerer skorbutartiger, hämorrhagischer Stomatitis und Gingivitis erinnert, welches verhältnismäſsig häufig als eins der ersten Symptome akuter Leukämien von besonders malignem Verlaufe beobachtet wird.

Von den **Erkrankungen des Ösophagus** üben vorzugsweise diejenigen einen Einfluſs auf die Blutmischung aus, welche zu Verengerung der Speiseröhre und damit zu Behinderung der Nahrungsaufnahme führen.

Die Anämie, welche sich bei solchen Kranken entwickelt und zumeist in der allgemeinen Blässe ihren Ausdruck findet, ist in vielen Fällen nur mit Schwierigkeit objektiv bei der Analysierung des Blutes nachweisbar, und zwar infolge gleichzeitig bestehender Verringerung der Wasseraufnahme.

Besonders das Carcinoma oesophagi führt, zumal wenn es ulceriert ist und gleichzeitig die Speiseröhre in stärkerem Grade verengt, zu einer beträchtlichen Verschlechterung der Blutmischung, die in protrahierten Fällen das allgemeine Symptomenbild der progressiven

perniciösen Anämie darbieten kann. Diese Veränderungen des Blutes infolge der krebsigen Neubildung sind in dem Kapitel „Carcinom“ ausführlich beschrieben, worauf hiermit verwiesen wird. Findet nun bei derartigen Patienten mit Carcinoma oesophagi, wie es sub finem vitae nicht selten ist, infolge der Striktur eine starke Herabsetzung der Wasserresorption statt, so zeigt das Blut bei Messung des spezifischen Gewichtes und der Trockenrückstände auffällig hohe Werte, welche nicht selten die Norm überschreiten, und auch die roten Blutkörperchen sind in der Raumeinheit vermehrt. Beispielsweise fand v. Noorden in zwei Fällen von Ösophagus-Carcinom einen Trockengehalt des Blutes von 26,5 bez. 27,3 %. Dieses Phänomen ist selbstredend lediglich eine Folge der Wasserabnahme des Blutes, also eine Eindickungserscheinung, und man hat demgemäfs in diesen Stadien der Carcinom-Anämie einen ausgesprochenen Zustand von Oligämie vor sich.

Leukocytose ist bei Carcinoma oesophagi, im Gegensatze zu Krebsentwickelung an anderen Organen, nach den Untersuchungen von Escherich, Pée und Rieder selten.

2. Magen.

A. Allgemeines.

Die Funktionen und Erkrankungen des Magens stehen im innigsten Zusammenhange mit dem Verhalten des Blutes. Es sei hier zunächst daran erinnert, dafs anämische Blutbeschaffenheit eine Disposition für gewisse Magenerkrankungen liefert, dafs ganz besonders die mangelhafte Durchblutung der Magenschleimhaut zur Entwickelung des Ulcus rotundum Veranlassung giebt. Wenn es auch nicht allein die Alkalescenz des Blutes ist, welche die Schutzkraft für die Magenschleimhaut gegen Selbstverdauung durch den Magensaft abgiebt, so zeigen doch die Versuche von Quincke und Dättwyler, welche Tiere durch Venäsektion anämisch machten und dann durch Schleimhautdefekte Geschwüre zu erzeugen im stande waren, ebenso wie Versuche von O. Silbermann, welcher durch Blutkörperchen lösende Mittel Hämoglobinämie erzeugte und darauf auf Schleimhautdefekten des Magens Ulcerationen hervorzurufen vermochte, dafs Störungen in der Blutzusammensetzung und speziell anämische Zustände die Grundlage für die Entwickelung von Magengeschwüren, wenigstens in vielen Fällen, bilden können, wofür auch die ältere Virchow'sche Theorie über die Entstehung dieser Ulcera auf der Basis von Gefäfsverstopfung spricht. Auch die bei hochgradigen Anämien gefundenen Verfettungen und Degenerationen der Drüsenschläuche werden von manchen als Sekundärerscheinungen anämischer Erkrankungen aufgefafst.

Auf die Zusammensetzung des Blutes wirken Magenerkrankungen vorzugsweise durch vier Faktoren ein: 1. können **Störungen der Magensekretion,** also der Salzsäure- und Pepsinabsonderung, zu Störungen in der Resorption der Eiweifsstoffe führen, infolgedessen sich in vielen Fällen schon bei leichteren Magenerkrankungen anämische Veränderungen des Blutes finden, die als einfache Inanitionsanämien aufzufassen sind und lediglich eine Teilerscheinung allgemeiner Eiweifsverarmung des Körpers bilden.

Ganz besonders schwere Formen von Anämie finden sich bei degenerativen Erkrankungen der Drüsen und Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes, welche seit Jahren die besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben und von Nothnagel als „Cirrhose des Magens“, von Ewald als „Anadenie“ in ihren Endstadien bezeichnet werden. Der Zusammenhang dieser Magenkrankheiten mit schweren perniciösen Formen von Anämie ist auf S. 219 eingehend behandelt worden;

2. wird bei Magenerkrankungen die Blutmischung **durch Hämorrhagien** beeinflufst, welche bei verschiedenen pathologischen Prozessen dieses Organes auftreten und zu Blutverlusten führen können. Diese können in geringer Menge bei kapillären Ecchymosen, hämorrhagischen Erosionen, oder in gröfseren Quantitäten durch Arrosion gröfserer Gefäfsäste bei ulcerativen Prozessen, besonders im Verlaufe des Ulcus rotundum und Carcinoma exulcerans ventriculi vorhanden sein.

Das Fatale dieser Blutungen — sowohl der kapillären wie der aus gröfseren Gefäfsen — liegt in der Dauer ihres Auftretens, welche sich sehr häufig mit Remissionen und Exacerbationen über lange Zeit hinfort erstrecken kann. Aufserdem kommt noch für viele Fälle in Betracht, dafs man weder über den ersten Beginn noch über das Persistieren kleiner Hämorrhagien sichere Aufschlüsse gewinnt, da der zuverlässige Nachweis kleiner Blutmengen, die gewöhnlich unbemerkt mit den Fäces als amorphe Methämoglobinmassen entleert werden, häufig sehr schwierig zu führen ist. Es können also durch protrahierte kleinere und gröfsere Blutungen hier im Magen wie in anderen Organen mehr oder minder schwere anämische Zustände — posthämorrhagische Anämie — entstehen, wie dies auf S. 146 des näheren ausgeführt ist. Für wie bedeutungsvoll gerade die protrahierten kapillären Hämorrhagien der Magenschleimhaut, vielleicht in Verbindung mit solchen anderer innerer Organe, von manchen Autoren angesehen werden, zeigt sich in der (auf S. 223) erwähnten Auffassung Stockman's, welcher hierin das eigentliche ätiologische Moment für manche Fälle von perniciöser Anämie sieht, und ferner in der von v. Höfslin und Lloyd Jones

(S. 286) aufgestellten Theorie, dafs die Entstehung der Chlorose auf protrahierte kleinere Magenblutungen zu beziehen ist.

Dafs hin und wieder auch einmal durch Hämorrhagien infolge Arrosion eines gröfseren arteriellen Astes der Magengefäfse beim Fortschreiten eines einfachen oder karcinomatösen ulcerativen Prozesses der Exitus letalis unmittelbar hervorgerufen werden kann, sei der Vollständigkeit halber erwähnt;

3. kommen **giftige Stoffe** in Betracht, welche bei verschiedenen Erkrankungszuständen besonders durch die Fäulnis der im Speisebrei enthaltenen Eiweifsstoffe entstehen und zur Resorption in die Säftemasse gelangen können. Ob diese toxischen Substanzen sich im gegebenen Falle im Magen- oder im Darmkanal entwickeln, läfst sich zumeist nicht mit Sicherheit entscheiden, häufig dürfte ihre Entstehung in beiden Organen gleichzeitig zu suchen sein. Die Rolle, welche diese Stoffe im Blute spielen, ist in Kapitel XII ausführlich besprochen worden, und wir können uns hier um so eher betreffs dieser Frage kurz fassen, als bei den einzelnen Krankheiten, in welchen die Wirkung dieser toxischen Substanzen in Frage kommt, eingehend darüber berichtet ist.

Auf einen eigentümlichen Symptomenkomplex ist hier hinzuweisen, welcher sich nach den Beobachtungen von Fr. Betz, Senator, Emminghaus u. a. infolge von Resorption gröfserer, im Darm, seltener im Magen gebildeter Mengen von Schwefelwasserstoff entwickelt. Derartige Zustände von **„Hydrothionämie“** treten besonders nach Diätfehlern auf bei Entwickelung starker Mengen von H_2S im Darmkanal und verlaufen unter Erscheinungen von Sopor, Delirien, Konvulsionen Pupillenerweiterung etc. in ähnlicher Weise wie bei gewerblicher Vergiftung mit H_2S.

Schliefslich ist hier noch zu erwähnen, dafs das Auftreten von Magen- und Duodenalgeschwüren nach Verbrennungen, worauf zuerst Curling aufmerksam machte, zwar noch keineswegs geklärt ist, aber von manchen auf Bildung toxischer Substanzen im Blute selbst oder auf Resorption derselben von der verbrannten Haut zurückgeführt wird;

4. treten bei Magenerkrankungen unter verschiedenen Bedingungen **Verringerungen der Wasserresorption** ein, welche zu ähnlichen Folgeerscheinungen im Blute führen, wie dies schon bei den Ösophagus-Erkrankungen erwähnt ist, nämlich zu Eindickung des Blutes und damit völliger Verdeckung der zumeist vorhandenen anämischen Beschaffenheit.

Die Verdauungs-Leukocytose.

Schon von Nasse, Virchow und Moleschott wurde in der Mitte dieses Jahrhunderts eine Vermehrung der farblosen Zellen nach auf-

genommener Nahrung konstatiert, und bald darauf stellte E. Hirt den Satz auf, dafs nach eiweifsreicher Mahlzeit stets eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten im Blute auftrete. Später fand Grancher meist keine Leukocytose nach Mahlzeiten und Mallassez sogar eine Abnahme der Leukocyten, sobald kein Getränk bei der Mahlzeit genommen wurde. Im selben Sinne äufserten sich später Bouchut und Dubrisay, weiter auch Hayem, Halla und Reinicke, während Sörensen, Detoma u. a. deutliche Vermehrung der Leukocyten nach der Mahlzeit konstatierten. In diese widersprechenden Ansichten schien nun eine befriedigende Klärung durch die exakten Untersuchungen gebracht zu sein, welche aus dem physiologischen Institut zu Prag durch Hoffmeister und Pohl in den Jahren 1887 bis 1889 veröffentlicht wurden.

Hoffmeister wies in seiner Arbeit: „Über Assimilation und Resorption der Nährstoffe", nach, dafs in der Verdauung eine lebhafte Infiltration des adenoiden Gewebes im ganzen Darm mit Lymphzellen stattfinde, welche unzweifelhaft nicht aus dem Blute stammen, sondern autochthon nicht nur in den drüsigen Apparaten des Darmes, sondern auch extrafollikulär im Zottenparenchym, im subvillären und interglandulären Gewebe durch Kernteilung entständen. Pohl ermittelte zunächst in einer gröfseren Versuchszahl, dafs bei Hunden eine Verdauungs-Leukocytose immer eintrat, wenn reichlich Eiweifs gefüttert wurde, dafs dieselbe hingegen ausblieb bei Gaben von Kohlehydraten, Fetten, Salzen und Wasser. Die Vermehrung der Leukocyten betrug in maximo 146 $^0/_0$.

Bei der Frage, ob diese Zunahme der Leukocyten durch Einschwemmung von Lymphocyten aus den Chylusgefäfsen zu stande komme, ergab sich, dafs letztere im Zustande der Verdauung fast frei von zelligen Elementen waren, und dafs im Blute die Lymphocyten gegenüber den polynukleären Formen an Zahl verhältnismäfsig vermindert waren, dafs also die Leukocytose auf diese Weise sich nicht erkläre. Dagegen fand Pohl, dafs das Darmvenenblut erheblich reicher an weifsen Blutkörperchen sei als das Darmarterienblut, und er nahm infolgedessen an, dafs durch die Verdauungs-Leukocytose das resorbierte Eiweifs als Nährstoff in lebender Zellform den Geweben zuströme, und berechnete, dafs die Eiweifsmenge der während der Verdauungszeit vermehrt auftretenden Leukocyten genügend sei, um den Bedarf des Körpers zu decken.

Gegenüber dieser Auffassung teilte Rieder später mit, dafs er eine derartige Leukocytenvermehrung im Darmvenenblute des verdauenden Hundes nicht habe konstatieren können. Rieder fand bei Untersuchungen am Menschen, dafs beim gesunden eine starke Eiweifs-

zufuhr nötig ist, um Verdauungs-Leukocytose zu erzeugen, und dafs dieser Zustand überhaupt schwierig zu deuten ist, da die Leukocytenzahl auch ohne die Verdauung gewissen Tages-Schwankungen unterworfen ist. Rieder glaubt, dafs abgesehen von mechanischen Momenten infolge von Füllung des Magens mit Speisebrei, das aus den verdauten Eiweifsstoffen resorbierte Pepton bei seinem Eintritt in die Blutbahn chemotaktische Wirkung entfalte und die Leukocyten in vermehrter Menge anziehe.

Neuerdings haben Schwinge und Japha weitere Studien über diese Frage angestellt, und Japha fand, dafs im Säuglingsalter eine regelmäfsige Verdauungs-Leukocytose überhaupt nicht vorhanden ist, dafs im späteren Alter bei gesunden Menschen eine Verdauungs-Leukocytose hauptsächlich nach der Mittagsmahlzeit eintritt, nach dem Frühstück und Abendessen aber trotz gleicher Fleischaufnahme ausbleiben kann. Selbst nach einer Hungerperiode und morgens eingenommener eiweifsreicher Mahlzeit trat die Leukocytose erst nach dem eingenommenen Mittagsessen ein. Auch während des Hungerns trat um die Mittagszeit eine Leukocytose ein.

Japha hält demgemäfs die, um die Mittagszeit eintretende Leukocytose für eine periodische Tagesschwankung, die nicht notwendig an die Aufnahme einer Mahlzeit gebunden ist, und beruft sich auf E. Dubois-Reymond, welcher „für die Temperatur, Puls, Atmung, Blutdruck, CO_2-Spannung in der Atmungsluft, Zahl der Leukocyten, Menge des N im Harn und des Zuckers in der Leber“ tägliche, gleichsinnige Schwankungen annahm.

Natürlich ist hierdurch nicht die Thatsache widerlegt, dafs nach eiweifsreicher Mahlzeit zu verschiedenen Tageszeiten Leukocytose eintreten kann. Indes ist dieses Ereignis doch so unsicher und, wie wir sahen, auch die Mittags-Leukocytose so wenig sicher auf die genossene Mahlzeit zu beziehen, dafs das Phänomen der Verdauungs-Leukocytose für die Diagnostik bestimmter Magen-Darmkrankheiten nicht zu verwerten ist.

Erwähnt sei schliefslich, dafs nach Japha die Leukocytose fast ausschliefslich auf Vermehrung der polynukleären Formen beruht, während Ehrlich und Lazarus eine Vermehrung der Lymphocyten angenommen hatten.

B. Spezielles.

Ulcus ventriculi. Das Verhalten des Blutes beim Bestehen eines Ulcus ventriculi ist nach den zahlreichen Angaben, welche die verschiedenen Autoren: Leichtenstern, Laache, Haeberlein, Oppen-

heimer, F. Müller und Schneider, Reinert, Osterspey u. a. hierüber liefern, sehr verschiedenartig.

Es kann sich infolge von Hämatemesis ein hoher Grad von Anämie ausbilden mit starker Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen, des Hb-Gehaltes und des Eiweißgehaltes des Serum. Besonders solche Kranke, welche in kurzen Pausen größere Quantitäten Blut infolge der Geschwürsbildung verlieren, geraten schnell in einen Zustand schwerer Blutarmut, während kleinere, durch lange Zeit hindurch ergossene Blutmengen nur allmählich, dann aber auch zu hohen Graden von Anämien führen können.

Es sind indes keineswegs allein die mit Blutungen einhergehenden Ulcera ventriculi, welche anämische Blutbeschaffenheit darbieten, vielmehr ist schon oben erwähnt, daß die Geschwürsbildung zumeist gerade in mangelhafter Blutbeschaffenheit eine ihrer Entstehungsursachen hat, und es findet sich demgemäß, worauf besonders die unter Ewald's Leitung angefertigte Arbeit von Osterspey hinweist, auch bei den nichthämorrhagischen Magengeschwüren sehr häufig ein stärkerer oder geringerer Grad von Blutarmut.

Auf der anderen Seite wird von F. Müller, Oppenheimer u. a. mit Recht hervorgehoben, daß dem anämischen Äußeren, welches solche Kranke darbieten, nicht immer eine Verschlechterung der Blutzusammensetzung entspreche, und besonders die Zahlen von Oppenheimer ergeben für eine größere Reihe von Kranken mit Ulcus ventriculi trotz starker Blässe der Haut, Zahlen der roten Blutkörperchen zwischen 4,2 und 5 Millionen im cmm und Hb-Gehalt von 90—100%, mithin durchaus normale Verhältnisse.

Dieser Inkongruenz zwischen Blässe der Haut und Schleimhäute einerseits und normaler Zusammensetzung des Blutes in der Raumeinheit andererseits begegnen wir hier, wie auf anderen Gebieten (vgl. S. 174), und ich halte für die hier vorliegenden, speziellen Verhältnisse die Annahme Oppenheimer's für sehr wahrscheinlich, daß bei Magenkrankheiten durch reflektorische Einflüsse auf die Gefäßnerven Kontraktionen der Hautgefäße eintreten, infolge deren die Haut auffällig blaß erscheint, und außerdem das Blut durch Flüssigkeitsaustritt eingeengt wird.

Die Leukocyten zeigen bei Ulcus ventriculi keine nennenswerten Veränderungen, auch nicht bezüglich ihrer Vermehrung nach genossenen Mahlzeiten, was in Rücksicht auf die Verhältnisse beim Carcinoma ventriculi von Wichtigkeit ist; im Gefolge von Blutungen können sich mehr oder weniger ausgesprochene Zustände von Leukocytose finden.

Über eine seltene Veränderung im Blute bei einem Kranken mit Ulcus ventric. berichtet Jürgensen, welcher bei einem in die Bauchhöhle perforierten Ulcus Luft

in mehreren Venen fand, welche schon intra vitam wahrscheinlich durch Übertritt eines luftbildenden Bakteriums ins Blut entstanden und zu schwerem Kollaps geführt hatte.

Carcinoma ventriculi.

Die deletäre Einwirkung auf das Blut durch Krebsbildung im Magen wird im Kapitel „Carcinom“ eingehend berücksichtigt werden, es bleiben hier somit nur einige spezielle Punkte zu erörtern, welche sich vornehmlich auf die Diagnose des Magenkrebses beziehen.

Die Schwierigkeit, welche in vielen Fällen sich am Krankenbette ergiebt, bei frischeren Fällen mit noch nicht sehr ausgesprochenen Krankheitszeichen die Diagnose auf das Bestehen einer malignen Neubildung im Magen zu stellen, hat besonders in den letzten Jahren jedes Hilfsmittel heranziehen lassen, von welchem man sich eine Sicherung der Diagnose versprechen konnte, da die chirurgische Erfahrung ergeben hat, dafs nur bei frühzeitiger Diagnose eine Aussicht auf Heilung durch operativen Eingriff vorhanden ist.

Aufser dem ganzen Arsenal der physikalischen und besonders der chemischen Untersuchungsmethoden hat man auch versucht, aus der Beschaffenheit des Blutes Anhaltspunkte für die Sicherung der Diagnose zu gewinnen und zwar:

1. aus dem Gehalte an Hb und der Zahl der roten Blutkörperchen.

Beide Faktoren sind in der That nach Laache, Malassez, Daland und Sadler, Mouisset, Reinert, Osterspey, Strauer bei ausgebildetem Magenkrebs deutlich vermindert, und es sei hier noch einmal darauf hingewiesen, dafs bei langsam verlaufenden Magen-Carcinomen die Degeneration der roten Blutkörperchen so hochgradig werden kann, dafs die Symptome der Anämie das ganze Krankheitsbild beherrschen können, und der ganze Symptomenkomplex einer perniciösen Anämie vorhanden sein kann (s. S. 194).

Diesen Befunden entsprechend hat man die Herabsetzung des Hb-Gehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen differential-diagnostisch gegenüber gutartigen Prozessen, wie Ulcus ventriculi, narbigen Stenosen etc. verwenden wollen, und Blindemann giebt, allerdings auf Grund einer ganz geringfügigen Zahl von Beobachtungen an, dafs bei Carcinom der Hb-Gehalt vermindert und nie über 60 % vorhanden sei, dafs derselbe beim Carcinom kontinuierlich falle, beim Ulcus dagegen immer nach Blutungen, worauf Regeneration erfolge. Nur chronische Ulcera rotunda, die zu schwerer Anämie führen, sollen eine Ausnahme bilden.

Diese und ähnliche Ausführungen sind erstens im allgemeinen nicht haltbar, da auch bei Ulcus häufig starke Herabsetzungen des

Hb etc. vorhanden sind, beim Carcinom dagegen durch beschränkte Wasseraufnahme, nach häufigem Brechen etc. das Blut eingedickt sein kann; zweitens entsprechen derartige Ermittelungen nicht dem praktischen Bedürfnisse, da gerade während der ersten Entwickelung des Carcinoms die Zahlen des Hb etc. völlig normal sein können und später auch ohne diese Untersuchungen die allgemeine Kachexie erkennbar ist, von welcher die Anämie meist nur eine Teilerscheinung bildet. Die Behauptung von Laker, dafs die Herabminderung des Hb-Gehaltes unabhängig von der Krebskachexie und meist weit früher als letztere zu erkennen ist, bedarf, wie Reinert mit Recht betont, sehr der Bestätigung.

2. Hat man **das Verhalten der Leukocyten** bei Carcinoma ventric. gegenüber anderen Prozessen verwertet, da die meisten Autoren eine Leukocytose hierbei beobachteten, so aufser den oben genannten: Patrigeon, Sörensen, Eisenlohr, Potain etc., während dieselbe bei Ulcus ventriculi seltener ist.

Demgemäfs hielten F. Müller und Schneider eine Vermehrung der Zahl der Leukocyten bei Verminderung der roten Blutkörperchen, also eine beträchtliche Verschiebung des normalen Verhältnisses von 1:750 nach unten zu für ein nicht unwichtiges diagnostisches Zeichen bei Krebs des Magens.

Demgegenüber betont jedoch Rieder, dafs auch bei Ulcus ventriculi häufig eine posthämorrhagische Leukocytose vorhanden sei. Aufserdem verlaufen nicht alle Fälle von Magencarcinom mit Leukocytose.

Straufs und Rohnstein legen hier wie bei andern Carcinomen ein besonderes Gewicht auf eine Verminderung der Lymphocyten.

In neuester Zeit hat Schneyer darauf aufmerksam gemacht, dafs sich das Auftreten einer **Verdauungsleukocytose** differentialdiagnostisch verwerten lasse, insofern als beim Carcinom des Magens, ohne Unterschied, ob frischeren oder vorgeschritteneren Datums, sich keine Verdauungsleukocytose nachweisen lasse, während dieselbe bei Ulcus und gutartiger Stenose vorhanden sei. Schneyer spricht sich dahin aus, dafs das Vorhandensein einer Verdauungsleukocytose gegen Carcinom spreche, dafs das Nichtvorhandensein dagegen nicht beweisend sei.

Auch Hartung hat an einer Reihe von 10, allerdings fast nur vorgeschrittenen Fällen von Magenkrebs das Nichtvorhandensein der Verdauungsleukocytose bestätigt.

Demgegenüber haben aber spätere Untersuchungen von Hassmann, Chadbourne, v. Jez, Hofmann, Krokiewicz und Marchetti

erwiesen, dafs erstens das Fehlen der Verdauungsleukocytose bei Carcinomen nicht konstant ist, und dafs zweitens auch bei einfachen Magenkatarrhen (v. Jez) das Fehlen dieser Leukocytose so häufig ist, dafs sich keine sicheren Schlüsse aus diesem negativen Phänomen ziehen lassen. Nimmt man hierzu die oben erwähnte Unsicherheit in der Deutung der Verdauungsleukocytose im Allgemeinen, so ergiebt sich, dafs von einer differentialdiagnostischen Bedeutung dieser Leukocytose nicht die Rede sein kann.

Für die Differentialdiagnose gegenüber perniciöser Anämie giebt Henry an, dafs bei Carcinoma ventriculi nie Erythrocytenzahlen unter 1,5 Million, dagegen bei perniciöser Anämie nie über 1 Million beobachtet werden. Die Verminderung der Zahl der Erythrocyten hält beim Carcinom nicht Schritt mit der allgemeinen Kachexie, während bei der perniciösen Anämie die Kachexie nicht mit der Zellverminderung Schritt hält.

Diese Sätze sind in der Theorie ganz richtig, ihre Anwendung auf die Praxis, d. h. auf die Diagnose, wäre aber sehr bedenklich, und ich möchte vor derartigen Schlüssen dringend warnen.

Zwei Beispiele eigener Beobachtung mögen zeigen, wie schwierig unter Umständen die Differentialdiagnose zwischen perniciöser Anämie, Carcinoma ventriculi und posthämorrhagischer Anämie ex ulcere ventriculi sein können.

W., 28jähriger Arbeiter, kam am 15. November 1900 zur Aufnahme in das Krankenhaus, mit der Angabe, dafs er seit einigen Monaten blafs und elend geworden sei.

Der Patient zeigte eine extreme Blässe und Hinfälligkeit, an keinem Organ deutlich nachweisbare Veränderungen, nur im Erbrochenen kleine Blutstreifen, im Urin Indikan. Der Magen war völlig schmerzlos, im Erbrochenen freie HCl. Das Blut zeigte **ein spez. Gewicht von 1025**, den niedrigsten Wert, der mir bisher vorgekommen ist.

Die Zahl der Erythrocyten betrug 400,000 in cmm, es fanden sich viele Normoblasten, einzelne Megaloblasten, im übrigen mäfsige Gröfsenunterschiede, zahlreiche Polychromatophile, einzelne körnig degenerierte Exemplare.

Dabei bestand eine starke polynukleäre Leukocytose.

Die Diagnose wurde aus gleich zu erwähnenden Gründen auf Blutungs-Anämie ex intestinis gestellt, der Patient erhielt Eisenchlorid und Nährklystiere und erholte sich etwas. Nach 6 Tagen traten plötzlich Erscheinungen einer Perforations-Peritonitis ein, infolgederen der Kranke am 22. November starb. Bei der Obduktion fand sich ein 5 Pfennigstück grofses Ulcus ventriculi, welches die Serosa durchbrochen und die tötliche Peritonitis bewirkt hatte.

Bei diesem Patienten sprach das ganze Aussehen, der negative Befund an den Organen und die enorme Verringerung der Erythrocyten, wie auch des spezifischen Gewichtes des Blutes

für perniciöse Anämie, indes fehlte hier die starke Poikilocytose, welche nach meiner Erfahrung bei so weit vorgeschrittener perniciöser Anämie stets vorhanden ist und auch die zahlreichen Erythroblasten wie die Leucocytose standen in direktem Gegensatze zu dem schlechten Allgemeinbefinden. Die Spuren von Blut im Erbrochenen lenkten den Verdacht auf Ulcus ventriculi und spätere Befunde von Blut in den Fäces bestärkten diesen Verdacht, obwohl, wie wir oben sahen, derartige innere Blutungen auch bei perniciöser Anämie auftreten können.

Nebenbei war interessant, daſs das tiefgreifende Ulcus, trotzdem es schon zu fibrinösen Verklebungen am Peritoneum geführt hatte, absolut schmerzlos war.

Man sieht also, daſs das Ulcus ventriculi zu den schwersten Veränderungen im Blute führen kann, und daſs die Diagnose gegenüber anderen anämisierenden Krankheiten durch den Blutbefund eher erschwert als gefördert werden kann.

Ein weiterer Fall zeigt ähnliche Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Carcinom und perniciöser Anämie.

Ein 34 Jahre alter Kaufmann M. suchte mich wegen extremer Blässe und allgemeiner Körperschwäche auf, die sich seit ca. einem Jahre schleichend und ohne besondere Ursache entwickelt haben sollten.

Bei der ersten, nicht vollständigen Untersuchung konnte ich nur den Blutbefund genauer erheben, der eine Verminderung der Erythrocythen auf 780000 und des spez. Gewichtes auf 1032 ergab. Die morphologischen Veränderungen an den roten Zellen waren nicht sehr stark, spärliche, körnig degenerierte Zellen waren vorhanden. Die Leukocyten leicht vermehrt, darunter 37 % Lymphocyten.

Später wurde der Kranke im Krankenhause genauer beobachtet, er zeigte keine Augenhintergrundsblutungen, im Magen war keine freie Salzsäure, dagegen eine nicht sehr deutliche flache Resistenz, im Stuhl kein Blut, keine Entozoen.

Auch in diesem Falle waren die morphologischen Veränderungen an den Erythrocyten nicht im Verhältnis zu der starken Verringerung ausgeprägt, die Neigung zu Blutungen fehlte und es wurde daher mit Wahrscheinlichkeit ein Carcinom des Magens diagnostiziert, das sich thatsächlich bei der Obduktion des erst 34 Jahre alten Mannes als flache, fast die ganze Magenschleimhaut durchwuchernde, stellenweise ulcerierte Geschwulst fand.

Gastrektasie. Zustände von Magenerweiterung, mögen dieselben durch ein Hindernis im Pylorusteil oder lediglich durch muskuläre Schwäche bedingt sein, führen in allen einigermaſsen ausgesprochenen Fällen zu Kachexie und allgemeinem anämischen Aussehen.

Die Blutbeschaffenheit wird bei diesem Leiden in mehrfacher Richtung alteriert, denn infolge der gestörten Verdauung und verringerten

Resorption von Nährstoffen wird der Eiweifsgehalt des Blutes vermindert und andererseits kann durch starke Herabsetzung der Wasserresorption, welche nach v. Mering nur in geringem Mafse im Magen statthat, das Blut so beträchtlich eingedickt sein, dafs die Zählung der roten Blutkörperchen und die Messung des Hb-Gehaltes völlig normale Werte liefern können.

Diese ziemlich klarliegenden Verhältnisse sind schon von Leichtenstern ermittelt und in der beschriebenen Weise gedeutet worden.

Auch Reinert fand normale resp. leicht subnormale Zahlen für Hb und rote Blutkörperchen bei stark abgemagerten Kranken mit Dilatatio ventriculi.

Diese Eindickung des Blutes bei Kranken mit Magenektasie wurde von Kufsmaul durch Bestimmung der mit Erbrechen und Magenauspumpen nach aufsen beförderten Flüssigkeitsmenge direkt nachgewiesen, da diese in 24 Stunden entleerten Massen gröfser waren, als die am gleichen Tage aufgenommene Quantität Flüssigkeit. Kufsmaul basierte auf der durch den Wasserverlust des Körpers hervorgerufenen schnellen Austrocknung der Nerven und Muskeln seine Theorie von der Entstehung der Tetanie, welche später teils durch reflektorische, teils durch toxische Einwirkungen erklärt worden ist.

Neuerdings berichtet Zahn aus der v. Liebermeister'schen Klinik in Tübingen ebenfalls über Beobachtungen am Hb-Gehalt des Blutes, der um so höher gefunden wurde, je geringer die Resorption der flüssigen Nahrung und damit auch die Urinausscheidung war.

Litteratur.

Albu. Über die Autointoxikationen des Intestinaltraktus. Berlin 1895.

Betz. Über Hydrothionammoniämie. Memorabilien. 1864.

Blindemann. Über Veränderungen des Blutes bei Magenkrankheiten. St. Petersb. med. Wochenschr. 1894. 3. (Referat.)

Bouchut et Dubrisay. Gaz. méd. de Paris. 1878. Nr. 14/15.

Chadbourne. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 2.

Daland u. Sadler. Über das Volumen der r. u. w. Blutk. im Blute des gesunden und kranken Menschen. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 20.

Eisenlohr. Blut u. Knochenmark bei progr. pernic. Anämie u. bei Magenkarcinom. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 20. 1877. S. 494 und ibidem. Bd. 45. 1889. S. 352.

Emminghaus. Zwei Fälle von mehrfacher Perforation des Verdauungskanals und H_2S-Gehalt im Urin. Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 40.

Escherich. Hydrämische Leukocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 30.

Ewald. Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1893. II. S. 194.

Grancher. Gaz. méd. de Paris. 1876. Nr. 27.

Haeberlin, H. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münchener med. Wochenschr. 1888. Nr. 22.

Halla. Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4. 1883. S. 198.

Hartung, H. Blutunters. von Krebskranken mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungsleukocytose. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 697.

Hafsmann. Zur diagn. Verwertbarkeit d. V.-L. Wiener klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 27.

Henry. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. IV. H. 1.

Hirt. Müllers Arch. 1856. S. 174.

Hoffmeister. Über Resorption u. Assimilation der Nährstoffe. Arch. f. exp. Path. Bd. 22. 1887.

Hofmann. Die Verdauungs-Leukocytose bei Carc. ventric. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. S. 460.

Japha. Die Verdauungsleukocytose. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 52. S. 242.

von Jez. Wien. med. Wochenschr. 1898. Nr. 14/15.

Jürgensen. Luft im Blute. Klinisches u. Experimentelles. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 41. Heft 6.

Krockiewicz. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. VI. H. 1.

Kufsmaul. Zur Lehre von der Tetanie. Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 37.

Laache. Die Anämie. 1883.

Laker. Die Bestimmung des Hb-Gehaltes im Blute mittels des v. Fleischl'schen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18—20.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes etc. Leipzig 1878.

Malassez. Cit. nach Reinert.

Malassez. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les cancéreux. Progr. méd. Paris 1884. Nr. 28.

Marchetti. Settimana medica. 1898. Nr. 46.

v. Mering.. Über die Funktion des Magens. XII. Kongr. f. inn. Med. 1893.

Moleschott. Wien. med. Wochenschr. 1854. Nr. 8.

Mouisset. Etude sur le carcinome de l'estomac. Revue de méd. Paris. 1891.

Müller, Fr. Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1888. S. 378.

v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 1893. S. 461.

Oppenheimer. Über die prakt. Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutk.-Zähler u. Hämoglobinometer. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.

Osterspey, Jos. Die Blutuntersuchung u. deren Bedeutung bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin 1892.

Patrigeon. Ref. in Virch.-Hirsch's Jahresber. 1877. I. 235.

Pée. Cit. bei Rieder (s. Litt.).

Pohl. Einflufs von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weifsen Blutkörperchen. Arch. f. exp. Path. Bd. 25. 1889. S. 51.

Potain. Un cas de leucocythémie. Gaz. des hôp. 1888. Nr. 57.

Quincke u. Daettwyler. Korrespond.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1875. S. 101.

Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. 1891.

Rieder. Beiträge zur Kenntnis d. Leukocytose etc. Leipzig. 1892.

Rosenheim. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 33.

Schneider, Gottl. Über die morphologischen Verhältnisse des Blutes bei Herzkranken und bei Carcinom. Dissert. Berlin 1888.

Schneyer. Verdauungsleukocytose bei Ulcus rotundum und Carcin. ventric. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. Bd. 27. S. 475.

Schwinge. Über den Hb-Gehalt und die Zahl der w. u. r. Blutk. Preisschr. Göttingen. 1898.

Senator. Über einen Fall von Hydrothionämie u. über Selbstinfektion durch abnorme Verdauungsvorgänge. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 24.

Silbermann, O. Experimentelles und Kritisches zur Lehre vom Ulcus ventriculi rotund. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 29.

Sörensen. Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer etc. Kopenhagen 1876.

Sörensen. Cit. bei Rieder.

Strauer. Systemat. Blutunters. bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Dissert. Berlin 1893.

Straufs u. Rohnstein. Die Blutzusammensetzung bei d. versch. Anämien. 1901.

Virchow. 1. Gesammelte Abhandl. zur wissenschaftl. Med. 1856. — 2. Cellularpathologie. Berlin 1871. — 3. Virch. Arch. Bd. 5.

Zahn. Der Hb-Gehalt des Blutes bei Gastrectasie. Diss. Tübingen 1900.

3. Darm.

Vom Darme aus wird die Blutmischung im wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflufst; erstens durch die Resorption der eingeführten Nährstoffe und zweitens durch die sekretorische Thätigkeit der Schleimhaut. Beide Vorgänge können bei der grofsen Oberfläche der funktionierenden Schleimhaut ganz beträchtliche Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes hervorrufen.

1. Betreffs **der Resorption** ergaben bereits die älteren Versuche von Vierordt, dafs nach Mahlzeiten eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen eintrat, und Leichtenstern konstatierte im Verlaufe der Tagesschwankungen des Hb-Gehaltes die höchsten Zahlen für Hb vor der Mittagsmahlzeit und die niedrigsten um 4 Uhr, woraus er den naheliegenden Schlufs zog, dafs durch die Chymusaufsaugung durch den Darm und den vermehrten Chylusabflufs nach dem Blute zu das letztere verdünnt werde.

Dagegen ergaben Untersuchungen von Buntzen und Sörensen, dafs während der ersten anderthalb Stunden nach der aus reichlichen festen Massen bestehenden Mahlzeit die Menge der roten Blutkörperchen anstieg, was nach Leichtenstern darauf zurückzuführen ist, dafs das Blut unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme durch Absonderung der Verdauungssäfte zunächst konzentrierter wird.

Nach Vierordt wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die Nahrungsaufnahme insofern geändert, als die zur Gerinnung nötige Zeit in der dem Mittagessen vorausgehenden Stunde viel kürzer ist, als in der Zeit von 2—3 Stunden nach derselben. Die Nahrungsaufnahme verlangsamt demnach die Gerinnung des Blutes.

In Bezug auf das Verhalten des Blutes nach Wasseraufnahme ergaben die älteren Versuche von Nasse, Schulz und besonders von Leichtenstern, welcher eine Patientin in drei aufeinanderfolgenden

sionsfähigkeit des Salzes annimmt. Auch heute noch herrscht keine einheitliche Auffassung unter den Pharmakologen betreffs der Wirkungsweise der meisten Laxantia, speziell der Salina; die Blutuntersuchungen können hier vielleicht einiges zur Klärung der Streitfrage beitragen.

Zuerst wies Brouardel eine Vermehrung der roten Blutkörperchen nach diarrhoischer Stuhlentleerung infolge von Krotonöl, Jalappe, Salzen etc. nach; doch sind diese Versuche, worauf M. Hay hinweist, wegen verschiedener Fehlerquellen nicht einwandsfrei. In sorgfältiger Weise wurde das Blut nach der Anwendung saliner Abführmittel von M. Hay beobachtet, dessen umfassender Arbeit über „The Action of saline Cathartics“ ich die folgenden Daten entnehme.

Die Untersuchungen ergaben, dafs nach Eingabe von schwefelsaurem Natron beträchtliche Eindickungen des Blutes eintraten. Z. B.: 33 Jahre alter Mann zeigt

um 3 Uhr 25 Min.	4,850 Mill. r. Blutk.		
„ 3 „ 38 „	5,025 „ „ „	derselbe erhält 21,3 g schwefelsaures Natron in 85 ccm Wasser	
„ 3 „ 40 „	— „ „ „		
„ 4 „ 15 „	6,54 „ „ „		
„ 4 „ 55 „	6,79 „ „ „		
„ 5 „ 20 „	6,61 „ „ „		
„ 6 „ — „	5,71 „ „ „		
„ 6 „ 45 „	5,74 „ „ „		
„ 7 „ 40 „	4,93 „ „ „		

Derartige konzentrierte Gaben von Glaubersalz entziehen also in kurzer Frist dem Blute beträchtliche Mengen von Flüssigkeit, welche jedoch bald aus den Gewebsflüssigkeiten wieder ersetzt werden, so dafs im vorliegenden Falle die starke Eindickung nach etwa vier Stunden wieder völlig ausgeglichen war.

Anders verhält es sich nach M. Hay, wenn das Abführsalz in gröfseren Mengen Wassers gelöst gegeben wird. Es tritt alsdann nur ein geringer Zuwachs an Flüssigkeit ein; die Einwirkung auf das Blut ist demnach nur eine sehr geringe, trotzdem die abführende Wirkung schnell eintritt. Die Flüssigkeitsmenge also, welche in den Darm abgeschieden wird, ist um so gröfser, je konzentrierter die Lösung ist.

Noch ein Faktum ist aus diesen interessanten Experimenten hervorzuheben, nämlich, dafs die purgierende Wirkung ebenso wie die Einwirkung auf das Blut auch bei Eingaben von konzentrierten Abführsalzen ausbleibt, wenn durch vorhergegangene Wasser- und Nahrungsentziehung das Blut arm an Wasser geworden ist. Es zeigt sich demnach aus diesen Versuchen M. Hay's, welche teils an Menschen, teils an Tieren ausgeführt wurden, dafs die Wirkungen

konzentrierter Lösungen von Abführsalzen geradezu an ein gewisses Quantum disponiblen Wassers in Blut und Gewebsflüssigkeit gebunden sind.

Eigene Untersuchungen an Tieren und Menschen mit Glaubersalz und Bittersalz haben mir ganz gleichartige Resultate ergeben.

Ein 20jähriges Mädchen erhielt um 10 Uhr 55 Min. 15 g Magnesia sulphurica mit 50 ccm Wasser. Das Blut zeigte vorher spezifisches Gewicht von 1050,5;

um	10	Uhr	58	Min.	1050,1	spez.	Gewicht
„	11	„	3	„	1050,5	„	„
„	11	„	20	„	1050,8	„	„
„	11	„	40	„	1053,9	„	„
„	12	„	—	„	1052,6	„	„
„	12	„	30	„	1052,6	„	„
„	1	„	—	„	1052,6	„	„
„	1	„	45	„	1051,6	„	„

Untersuchungen, welche ich über die Einwirkung innerlich verabreichter konzentrierter Kochsalzgaben auf das Blut anstellte, ergaben insofern ein anderes Resultat, als die Eindickung des Blutes schneller erfolgte und einen viel höheren Grad erreichte, als bei Glaubersalz, aber auch sehr viel schneller wieder zurückging.

Ein 20jähriger Mann zeigte, nachdem er 15 g Kochsalz in wenig Wasser bei fast leerem Magen getrunken hatte, schon nach 20 Minuten eine Steigerung des spezifischen Gewichtes des Blutes von 1050 auf 1060, und nach einer weiteren Stunde bereits wieder ein Absinken bis ein wenig unter den anfänglichen Normalwert.

Auch bei meinen Untersuchungen zeigte sich die Erscheinung, daſs die bluteindickende Wirkung der Salze ganz oder fast vollständig aufgehoben wird, wenn Magen und Darm mit Inhalt gefüllt sind. Die schnell vorübergehende Wirkung des Kochsalzes stimmt mit den sonstigen Beobachtungen insofern vollständig überein, als die meisten Menschen kurze Frist nach der Einnahme von konzentrierten Kochsalzgaben ein lebhaftes Kollern und eventuell Plätschern als Zeichen der schnell angesammelten Flüssigkeit im Darme wahrnehmen, daſs indes eine abführende Wirkung nach Kochsalz in der Regel nicht eintritt, weil das leicht diffusible Kochsalz schnell wieder vom Darme resorbiert und durch die Nieren zur Abscheidung gebracht wird.

Nebenbei sei hier darauf hingewiesen, daſs in der schnell eintretenden Eindickung des Blutes nach konzentrierter Kochsalzeinnahme, verbunden mit einer schneller eintretenden Gerinnbarkeit des Blutes, wahrscheinlich die günstige Wirkung zu suchen ist, welche das Kochsalz als Hausmittel gegen Lungenblutungen besitzt, ein Effekt, der für gewöhnlich auf die nauseöse Wirkung und Herabsetzung

des Blutdruckes bezogen zu werden pflegt, wogegen zu bemerken ist, daſs viele Menschen nach dem Genuſs von Kochsalz durchaus keine Übelkeit verspüren.

Auch einfache diarrhöische Stuhlentleerungen, z. B. infolge von Erkältungen, bewirken eine bald vorübergehende Eindickung des Blutes, welche jedenfalls in derselben Weise zu stande kommt, wie die durch Abführmittel verursachte.

Cholera-Diarrhöen. Gegenüber diesen schnell vorübergehenden Zuständen von Bluteindickung bedingen die profusen Diarrhöen Cholerakranker einen mehr persistenten ausgesprochenen Zustand von Wasserverarmung des Blutes. Die teerartige Konsistenz des Blutes in den schwersten Stadien der Erkrankung, der stockende Blutfluſs selbst nach Durchschneidung von Arterien (Dieffenbach) sind, wenn man so sagen darf, ein makroskopischer Anhaltepunkt für die Wasserverarmung des Blutes.

Um eine Anschauung über die Veränderungen des Blutes infolge der Cholera-Diarrhöen zu gewinnen, sind wir noch heute auf die klassischen Untersuchungen C. Schmidt's angewiesen, welche in der Dorpater Epidemie zu Ende der 40er Jahre ausgeführt wurden und durch ihre Vielseitigkeit eine wahre Fundgrube interessanter chemischer und physikalischer Daten bilden. Diese Untersuchungen wurden am Aderlaſsblute ausgeführt, und wenn die hier gefundenen Zahlen keine besonders starken Eindickungszustände zeigen, so muſs man wohl von vornherein berücksichtigen, daſs die Patienten, welche durch Aderlaſs noch genügende Blutmengen für die Analysen lieferten, sich eben noch nicht in den Stadien der höchsten Wasserverarmung befanden. Die Einwirkung der Choleradiarrhöen auf die Zusammensetzung des Blutes im allgemeinen scheint mir am klarsten aus der nachfolgenden Tabelle hervorzugehen, welche ich aus den Zahlenergebnissen von Schmidt zusammengestellt habe.

	Dichtigkeit		
	des Blutes	der Blutzellen	des Serum
I. Normal. männl. Individ. 25 Jahr	1,0599	1,0886	1,0292
II. „ weibl. „ 30 „	1,0503	1,0883	1,0261
III. Cholera Höhestadium weibl.	1,0602	1,0927	1,0286
IV. „ „ männl.	1,0670	1,0955	1,0334
V. „ „ weibl.	1,0656	1,0913	1,0329
VI. „ „ weibl.	1,0609	1,0961	1,0309
VII. „ „ (71 Jahre) männl.	1,0712	**1,1027**	**1,0470**
VIII. „ „ männl.	1,0728	**1,1025**	**1,0415**

Betrachtet man die Zahlen des spezifischen Gewichtes des ganzen Blutes allein, so sieht man, daſs die Eindickung desselben in zwei

Fällen (III und IV) verhältnismäfsig gering, in den anderen dagegen deutlich, wenn auch keineswegs in excessiver Weise ausgesprochen ist. Eine Übersicht über die Zahlen des Serum zeigt weiter, dass in Fall IV und V der Wassergehalt desselben mäfsig, im Fall VII und VIII dagegen in ganz enormer Weise verringert ist; man könnte also zunächst denken, dafs das Blut lediglich durch Wasseraustritt aus dem Plasma eingedickt sei. Diese Annahme wird aber hinfällig, wenn man drittens die mittlere Kolumne der Blutzellen-Dichte in Betracht zieht, welche bei den Cholerakranken ebenfalls eine konstante Zunahme, bei Fall VII und VIII eine starke Erhöhung zeigt.

Es ergiebt sich hieraus zunächst der Schlufs, welcher sich uns auch unter anderen Verhätnissen aufgedrängt hat, nämlich, dafs die Substanz der roten Blutkörperchen von den stärkeren Flüssigkeitsschwankungen im Organismus nicht unberührt bleibt, dafs vielmehr auch die Zellen wasserärmer werden. Weiter aber ergiebt eine Berechnung aus den Werten des Blutes, des Serum und der Zellen, dafs das prozentische Verhältnis der beiden wesentlichen Blutbestandteile — der Zellen und des Serum — sich nicht sehr stark von der Norm entfernt hat, dafs keine beträchtliche Verminderung der absoluten Serummenge eingetreten ist, dieselbe vielmehr auch bei den Fällen starker Eindickung ca. 48 % beträgt.

Diese Erhöhung aller drei Ziffernwerte zeigt also, dafs hier eine Einengung des Blutes in allen Bestandteilen vorliegt, und gerade die relativ grofse Menge des eingedickten Serum erklärt uns, weshalb das Blut nicht in toto stärker eingedickt ist.

Dafs die Eindickung des Serum infolge der Cholera-Diarrhöen zu noch viel stärkerer Erhöhung des spezifischen Gewichts führen kann, als in den Fällen von C. Schmidt, zeigen die Ergebnisse älterer Autoren, welche Schmidt selbst citiert. Die angeführte Tabelle von Thompson veranschaulicht ferner, wenn anders man die Methodik als einigermafsen zuverlässig ansehen kann, dafs die vom Blutkuchen abgeschiedene Quantität Serum in schweren Fällen beträchtlich verringert sein kann, dafs also hier auch ein Zustand von wahrer Oligoplasmie eintreten kann, welcher — wie gezeigt — bei den Schmidt'schen Fällen anscheinend nicht vorhanden war.

Aus der älteren, bei Schmidt citierten Litteratur sei zunächst Hermann erwähnt, welcher schon 1830 die Dichte des Serum bis 1036 gesteigert fand. Ebenso fand Wittstock bei

	Dichte des Serum	Feste Bestandteile des Serum
1. Cholerakranken	1,0385	12,75 %
2. „	1,0447	16,50
3. „	1,041	14,5
4. „	1,043	15,5

Ein Stoffwechselversuch, welchen ich bei dieser Kranken während 8 Tagen anstellte, ergab betreffs der Stickstoff-Einfuhr und -Ausgabe, dafs bei einem konstanten Gehalt von ca. 10 g N in der täglichen Nahrung, die Ausscheidung im Urin zwischen 4,5 und 6,75 g pro die schwankte, während mit dem Stuhl ca. 3 g entleert wurden, so dafs neben einem leichten N-Ansatze ein verhältnismäfsig aufserordentlich grofser Prozentsatz (30—40 %) im Stuhlgang entleert wurde.

Eine zweite Kranke, ebenfalls mit chronischer Dysenterie behaftet, zeigte im Venenblute 3,2 Mill. r. Blutk., 14,9 % Trockens. des Blutes, 8,88 % Trockens. des Serum.

Besonders im ersten Falle ist der Eiweifsgehalt des Serum in ganz ungewöhnlichem Mafse verringert; es bietet also das Blut Dysenterischer ziemlich entgegengesetzte Verhältnisse gegenüber einfachen wässerigen Diarrhöen.

Litteratur.

Aubert. Zeitschr. f. ration. Med. Bd. 1. 1851. S. 93.
Bernard, Cl. Substances toxiques et médicamenteuses. 1857. S. 69.
Biernacki, E. Blutbefunde bei der asiatischen Cholera. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 48.
Brouardel. L'union médicale. Vol. XXII. 1876. No. 110.
Buntzen. Om Ernäringens og Blodtabets Inflydelse paa Blodet. Kjøbenhavn 1879.
Brunton, Lauder. Handbuch der allg. Pharmakol. u. Therapie. Deutsch v. Zechmeister. Leipzig 1893. S. 437.
Grawitz, E. Klinisch-experimentelle Bluntunters. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. 1893. Heft 4/5.
Hay, Mathew. The action of saline cathartics. Journ. of anatomy and physiology. Vol. XVI. 1882. S. 430.
Hoppe-Seyler. Physiolog. Chemie. 1878. T. II. S. 275.
Jürgensen, Th. Über das Schroth'sche Heilverfahren. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. I. 1866. S. 196.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878.
Nasse. Über den Einflufs der Nahrung auf das Blut. Marburg 1850.
Radziejewski. Zur physiolog. Wirkung der Abführmittel. Du Bois-Reymond's Arch. 1870. Heft 1.
Schmaltz, R. Verhandl. d. X. Kongr. f. inn. Med. 1891 und Deutsche med. Wochenschrift. 1891. 16.
Schmidt, Carl. Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationszuständen. Leipzig u. Mitau 1850.
Schultz. Hufeland's Journal. 1838. Heft 4.
Sörensen s. S. 457.
Vierordt, K. Arch. f. physiol. Heilk. Bd. XI. 1852. Heft 1—5.

4. Leber.

A. Allgemeines.

Die Leber spielt — wie schon oben erwähnt — unter physiologischen Verhältnissen eine besonders wichtige Rolle in den Schicksalen des Blutes dadurch, dafs sie in gewissen Zeiten des embryonalen

Lebens die Bildung von Blutzellen übernimmt, die sie dagegen im extrauterinen Leben auch unter pathologischen Verhältnissen nicht wieder zu leisten vermag. Wichtiger ist indes die weitere Rolle, welche die Leber unausgesetzt als Stätte des Zugrundegehens der roten Blutzellen spielt, und zwar besteht diese Funktion der Leber darin, dafs das Hb der zerfallenden roten Blutkörperchen in Gallenfarbstoff umgewandelt und mit der Galle ausgeschieden wird, wobei nach Stadelmann die Leberzellen als diejenigen Elemente anzusehen sind, in welchen die Umprägung des Blutfarbstoffes in Bilirubin sich vollzieht.

Man mufs annehmen, dafs täglich unter physiologischen Verhältnissen eine gewisse Menge von roten Blutkörperchen in der Leber zu Grunde geht und zur Bildung von Gallenfarbstoff dient, bei vielen pathologischen Zuständen aber kann das Angebot von Hb die physiologischen Grenzen beträchtlich überschreiten und zu verschiedensten Folgeerscheinungen führen.

Eine solche vermehrte Hb-Umwandlung kommt in der Leber der Hauptsache nach durch folgende Faktoren zu stande:

1. Kann durch Blutgifte (s. d.) verschiedenster Herkunft, ferner durch die Anwesenheit von lebenden Mikroorganismen im Blute (Malaria-Parasiten, Rekurrensspirillen etc.), aufserdem auch durch unbekannte Einflüsse, Degeneration und Zerfall von roten Blutkörperchen innerhalb der Blutgefäfse im zirkulierenden Blutstrom eintreten und das Hb gelöst im Blute kreisen — Hämoglobinämie. Dieses gelöste Hb wird, falls es nicht in zu grofsen Quantitäten im Blute vorhanden ist, in erster Linie in der Leber umgewandelt und ausgeschieden.

2. Kann wahrscheinlich infolge mangelhafter Konstitution der roten Blutkörperchen ein abnorm starker Zerfall derselben in der Leber eintreten, wie man es für manche Formen von Anämie, besonders in vorgeschrittenen Stadien, annehmen mufs, oder es kann die Resistenz der roten Blutkörperchen durch mancherlei Einflüsse, z. B. CO_2-Überladung des Blutes herabgesetzt sein, so dafs das Hb abnorm lose an das Stroma gebunden erscheint.

3. Ist durch Untersuchungen von W. Hunter die Möglichkeit nahegerückt, dafs eine lokalisierte Degeneration von roten Blutkörperchen in der Pfortader stattfindet, wahrscheinlich hervorgerufen durch Einwirkung toxischer, vom Intestinaltraktus aus resorbierter Stoffe, welche somit zur Erklärung mancher Formen von schwerer Anämie dienen können.

Welche Faktoren im Einzelfalle den vermehrten Zerfall der roten Blutkörperchen bewirken, läfst sich bei einigen wenigen Vergiftungen mit ziemlicher Sicherheit entscheiden, in der Mehrzahl der Fälle dagegen ist es durchaus unsicher, ob die Auflösung der roten Blut-

körperchen innerhalb der Cirkulation geschieht, oder ob sie durch die infolge chemischer Alteration krankhaft funktionierenden Leberzellen bewirkt wird.

Als Folge des erhöhten Zerfalls von roten Blutkörperchen tritt — wie wir aus den Arbeiten von Naunyn, Stadelmann, Afanassiew u. a. wissen — eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes — Pleiochromie — auf, welche zu einer Eindickung der Galle, Zähflüssigkeit derselben und daher Stagnation mit Resorption von Gallenfarbstoff, mit anderen Worten zur Entwickelung von Icterus führen kann.

Diese Form des Icterus, welche demnach in erster Linie auf einer vermehrten Zerstörung von roten Blutkörperchen beruht, wurde früher als „hämatogener" Icterus bezeichnet, während man jetzt nach den Untersuchungen der erwähnten und anderer Autoren auch bei dieser Form als Übertrittsstelle des Gallenfarbstoffes und anderer Bestandteile der Galle in die Cirkulation lediglich die Leber anzusehen hat, in welcher die Resorption durch die Lymphbahnen der Gallengänge und demnächst weiter in das Blut erfolgt. Es ist also auch der durch hämatolytische Vorgänge entstandene Icterus ebenso ein hepatogener, wie der Stauungsicterus bei Verschlufs des ductus choledochus.

Einwirkung der Galle auf das Blut. Experimentelles. Der Übertritt von Galle in das Blut hat die Aufmerksamkeit der Ärzte zu allen Zeiten gefesselt, er spielte besonders in der Krasenlehre der alten Ärzte eine wichtige Rolle, und die Lehre Galen's, dafs die gallige Dyskrasie des Blutes als die Ursache der meisten chronischen und akuten Krankheiten anzusehen sei, beherrschte durch Jahrhunderte die Anschauung der Ärzte.

Später änderte sich die Auffassung über die Wirksamkeit des Gallenübertrittes in das Blut vollständig, da aus Tierexperimenten (Bouisson, Henle) hervorzugehen schien, dafs direkte Einführung von Galle in die Blutbahn nur leichte, vorübergehende Störungen bewirke.

Demgegenüber wies zum ersten Male Hünefeld (1840) die prinzipiell wichtige Thatsache nach, dafs der Galle eine Blutkörperchen zerstörende Wirkung innewohnt, womit der erste positive Beweis für eine Giftwirkung der Galle im Organismus festgestellt wurde.

Später ermittelte dann v. Dusch durch getrennte Untersuchung der einzelnen Gallenbestandteile, dafs die Giftwirkung der Galle an die Gallensäuren gebunden sei, und dafs speziell die Auflösung der roten Blutkörperchen eben durch diese Wirkung hervorgerufen werde.

Trotz des lebhaften Widerspruches, welchen diese Anschauung durch Frerichs erfuhr, befestigte sich durch die experimentellen Er-

gebnisse der Arbeiten von Röhrig, Landois, Traube, Huppert, Leyden, Schack, Feltz und Ritter die Lehre von der Giftwirkung der gallensauren Salze, auf deren Anwesenheit in der Cirkulation man heute alle die verschiedenen krankhaften Störungen zurückführt, welche von seiten des Nervensystems, der Herzthätigkeit, Nierenfunktion etc. beim Bestehen eines Icterus in die Erscheinung treten.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Abhandlung, die Wirkung der Gallensäuren auf die einzelnen Organe näher zu besprechen; es handelt sich hier vielmehr lediglich um die Einwirkung derselben auf die Zusammensetzung des Blutes. Die Giftwirkung betrifft erstens die roten Blutkörperchen, welche, wie schon erwähnt, durch die gallensauren Salze aufgelöst werden; und zwar hat Rywosch ermittelt, dafs die gallensauren Salze ihre auflösende Kraft auf die Blutkörperchen nicht blofs dem Gehalt an Cholsäure verdanken, sondern dafs diese Kraft auch den gepaarten Säuren innewohnt. Das taurocholsaure Natron löst drei- bis viermal stärker als das cholsaure, das glykocholsaure dagegen viermal schwächer als letzteres. Nach der Tabelle von Rywosch löst:

chenocholsaures Natron die r. Bl. noch bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 700
taurocholsaures " " " " " " " " " " " 1 : 600
choloidinsaures " " " " " " " " " " " 1 : 500
cholsaures " " " " " " " " " " " 1 : 200
hyocholsaures " " " " " " " " " " " 1 : 200
glykocholsaures " " " " " " " " " " " 1 : 50.

Bei dem Akte der Auflösung verlieren die Blutkörperchen der Säugetiere zuerst ihre centrale Depression, an deren Stelle eine nabelartige Einziehung entsteht; der gebildete Trichter wird enger und schliefst sich, darauf erfolgt eine vollständige Auflösung (L. Hermann und Rywosch).

Nach v. Limbeck findet sich bei Einwirkung von gallensauren Salzen die Resistenz der roten Blutkörperchen verstärkt und zwar weil, wie der genannte Autor annimmt, die weniger resistenten roten Blutkörperchen durch die Auflösung zu Grunde gehen.

Eine Einwirkung der Galle auf das Gesamtblut konnte ich bei zahlreichen Tierexperimenten durch Messung des spezifischen Gewichts des Blutes beobachten, und zwar fand sich, dafs nach intravenöser Einspritzung von frischer Galle oder Natron choleïnicum das spezifische Gewicht des Blutes um ein Beträchtliches zunahm, so dafs die Annahme nahe liegt, dafs die Anwesenheit von Galle im Blute einen bluteindickenden Einflufs durch Übertritt von Flüssigkeit aus den Blutgefäfsen in die Lymphspalten der Gewebe ausübt, ähnlich wie die von Haidenhain geprüften Stoffe der Gruppe des Krebsmuskelextrakts, des Pepton u. a. Lymphagoga.

Des weiteren ist hier die Beobachtung von v. Limbeck zu erwähnen, welcher die natürliche Hyperisotonie des Serum bei cholämischen Zuständen mitunter niedriger fand, als im normalen Blute.

Als Wirkung auf das Spektrum des Blutes führt Rywosch an, dafs konzentrierte Lösungen der gallensauren Salze die Reduktion des Oxyhämoglobin beschleunigen.

Nach demselben Autor wirken das taurocholsaure und chenocholsaure Natron bei einer Konzentration dieser Substanzen von 1:500 im Blute beschleunigend auf die Blutgerinnung ein, heben dagegen bei einer Konzentration von 1:250 die Gerinnung des Blutes vollständig auf.

Im Gegensatz zu den Gallensäuren ist die Anwesenheit von **Gallenfarbstoff** im Blute im allgemeinen als unschädlich anzusehen, indes ist besonders früher, aber auch noch in jüngster Zeit von manchen Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, dafs Gallenfarbstoff im Blute giftige Wirkungen auf den Organismus haben soll, und besonders de Bruin fand bei intravenösen Injektionen von 190 mg Bilirubin pro Kilo Körpergewicht beträchtlich stärkere Giftwirkung, als infolge von Injektionen gallensaurer Salze. Diese eigentümliche Giftwirkung ist von Rywosch mit Sicherheit als Wirkung überschüssiger Natronlauge ermittelt worden, welche als Lösungsmittel für das Bilirubin bei den Versuchen de Bruin's und anderer Autoren diente. Leichte Giftwirkungen konnte im übrigen auch Rywosch bei Injektionen von Bilirubin nachweisen, indessen, was uns hier speziell interessiert, keinerlei toxische Einwirkung auf das Blut. Eigene Versuche haben mir ergeben, dafs auch die Mischungsverhältnisse im allgemeinen (spezifisches Gewicht des Blutes) durch Injektionen von Bilirubin bei Tieren nicht geändert werden.

Eine zeitlang spielte auch die Anwesenheit von Cholestearinmengen im Blute, die bei manchen Formen von Icterus auftreten sollten, eine gewisse Rolle in der Pathologie, insofern man in solchen Zuständen von „Cholesterämie" die Ursache der cholämischen Intoxikation sah. Diese besonders von Flint und Kolomann Müller verfochtene Ansicht ist vollständig verlassen worden, seitdem man erkannt hat, dafs das Lösungsmittel des Cholestearin, welches Kolomann Müller zu seinen Tierversuchen benutzte, nämlich das Glycerin, an und für sich giftige Eigenschaften im Blute ausübt.

B. Spezielles.

Veränderungen des Blutes bei Icterus.

Man mufs bei icterischen Zuständen unterscheiden zwischen:

1. **leichten und mittelschweren Fällen**, bei welchen wohl die Wirkungen des Bilirubin und der Gallensäuren auf die verschiedenen Organe hervortreten, aber keine schweren degenerativen Veränderungen der Leber die Erscheinungen komplizieren;

2. solchen Formen, welche unter dem Bilde schwerer **cholämischer Intoxikation** zumeist letal verlaufen.

Bei leichten Fällen von Icterus findet man erstens als Wirkung des Gallenfarbstoffes eine mehr oder weniger intensive gelbe bis grüngelbe Färbung des Blutserum, in welchem sich der Gallenfarbstoff mit Leichtigkeit nachweisen läſst. Im übrigen kann die Blutmischung, sobald nur geringe Mengen von Gallensäuren im Blute cirkulieren, wenig oder gar keine Änderungen darbieten. Bei einigermaſsen ausgesprochen starkem Übertritt von Gallenbestandteilen in das Blut finden sich dagegen bemerkenswerte Veränderungen, und zwar:

Die roten Blutkörperchen zeigen im frischen Blutpräparate, welches vorsichtig unter Vermeidung jeglichen Druckes aus einem kleinen hervorquellenden Blutströpfchen angefertigt ist, ein eigentümliches Verhalten, auf welches schon im Jahre 1876 Gerhardt in einer Dissertation seines Schülers W. Fick aufmerksam gemacht hat, und das sich bei zahlreichen Fällen von schwerem Ikterus bei den Untersuchungen auf der zweiten medizinischen Klinik hat demonstrieren lassen. Es findet sich nämlich in dem frischen Blutströpfchen eine auffallend schnell eintretende Stechapfelbildung (Maulbeerform) an den roten Blutkörperchen, und gleichzeitig ist dabei die Geldrollenanordnung derselben, welche man unter normalen Verhältnissen stets zu sehen bekommt, in auffälliger Weise gestört, so daſs man fast sämtliche rote Blutkörperchen im Gesichtsfelde vereinzelt liegend antrifft. Diese Anomalien der roten Blutkörperchen im frischen Präparate, werden von C. Gerhardt als Wirkung der Gallensäuren im Blute aufgefaſst.

Auch Hofmeier beobachtete bei dem Ikterus der Neugeborenen mangelhafte Geldrollenbildung im Blute. Schwerere Veränderungen fand O. Silbermann bei dieser Krankheit, bestehend in dem Auftreten von Makro- und Mikrocyten, auch Poikilocyten und Blutschatten. Weintraud konstatierte bei einem Falle von fieberhaftem Ikterus helle Flecken im Innern der roten Blutscheiben mit lebhaften Bewegungen, die nicht nur als Molekularbewegungen anzusehen waren, sondern als richtige Ortsbewegungen imponierten. Diese Flecken änderten ihren Platz im Innern der Blutscheiben und die Bewegungen zeigten sich am lebhaftesten im frisch entnommenen Präparate, erloschen nach 1—2 Stunden.

Das Blut im ganzen zeigt bei ikterischen Zuständen zumeist eine Konzentrationszunahme. Schon Becquerel und Rodier fanden hierbei die roten Blutkörperchen vermehrt, desgleichen v. Limbeck; und v. Noorden konstatierte bei starkem katarrhalischen Ikterus bei Frauen

einen Trockengehalt von 22—25‰. Siegl wies eine erhebliche Steigerung des spezifischen Gewichts des Blutes nach und glaubt, daſs sich diese Thatsache durch die vorhandenen Gallenbestandteile im Blute erkläre, welche zu einer Erhöhung des spezifischen Gewichts führe. Diese Erklärung scheint mir unhaltbar, da Galle an sich ein viel niedrigeres spezifisches Gewicht als Blut besitzt, und da man, um mit den festen Bestandteilen derselben das Gesamtblut des menschlichen Körpers schwerer zu machen, eine verhältnismäſsig enorme Menge derselben in die Cirkulation bringen müſste. Derselben Ansicht ist auch Hammerschlag, welcher sein Augenmerk vorwiegend auf die Dichte des Blutserum richtete und aus zwölf Untersuchungen konstatierte, daſs dieselbe durch das Vorhandensein von Gallenbestandteilen nicht beeinfluſst wird. In mehreren fortlaufend untersuchten Krankheitsfällen von schwerem Ikterus habe ich deutliche Erhöhung des spezifischen Gewichts des Blutes mit der Zunahme des Ikterus, und Absinken desselben mit dem Nachlassen der ikterischen Symptome beobachtet.

Eine Patientin, welche 4 Tage vor ihrer Aufnahme in die Klinik nach vorhergegangenen Frösten ikterisch geworden war, zeigte:

spez. Gewicht des Blutes von	1050,5
5 Tage später, nachdem der Icterus beträchtlich intensiver geworden war	1059
später	1060
und in maximo	1061,5
erst nach längerer Zeit sank in der Rekonvalescenz das spez. Gewicht auf	1055.

Auch bei Phosphorvergiftung und bei akuter gelber Leberatrophie findet sich diese Bluteindickung (s. u.).

Es scheint also, daſs die Anwesenheit von Gallenbestandteilen im Blute, sobald keine anämisierenden Einflüsse komplizierend hinzutreten, auch in der menschlichen Pathologie eine bluteindickende Wirkung ausübt, wie sich dies in den oben erwähnten Tierexperimenten ergab. Daſs diese Eindickung eine erhebliche sein muſs, ergiebt sich besonders daraus, daſs die relative Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit eintritt, trotzdem notorisch eine gewisse Quantität von roten Blutkörperchen durch die Einwirkung der Gallensäuren aufgelöst wird. Diese Auflösung der roten Blutkörperchen kann man auch beim Menschen in schweren cholämischen Zuständen durch den Befund von ausgelaugten roten Blutkörperchen, sogenannten Blutschatten, deutlich nachweisen, und es scheint mir nicht ausgeschlossen, daſs die erwähnten morphologischen Veränderungen, welche sich auch bei mittelschweren ikterischen Zuständen, wie erwähnt, im Blute finden, als Vorläufererscheinungen des Zerfalles aufzufassen sind.

Ob in manchen Fällen von chronischem Icterus sich durch die protrahierte blutkörperchenlösende Einwirkung der Galle der Symptomenkomplex der perniciösen Anämie entwickeln kann, ist schwer zu entscheiden. Nach einer Beobachtung von Georgi bei einem Falle von Cholelithiasis könnte man diesen Vorgang für möglich halten, doch ist mit Recht von Ewald bezüglich dieser Frage betont worden, dafs schwere Anämien auch an sich zu Icterus führen können, ohne dafs eine ausgesprochene Leberkrankheit besteht.

Die Leukocyten sind, wie ich in zahlreichen Fällen beobachten konnte, bei unkomplizierten ikterischen Zuständen fast regelmäfsig vermehrt, und zwar kann die Vermehrung eine ziemlich hochgradige (30—40000 im cmm) sein. Man findet demgemäfs Leukocytose bei den verschiedensten Leberkrankheiten, ohne dafs sich hieraus bestimmte Schlüsse ziehen liefsen.

Die Alkalescenz des Blutes ist in leichten Fällen von Ikterus nach v. Limbeck unverändert. In schwereren Fällen kann die Alkalescenz so stark vermindert sein, dafs das Blut sauer reagiert, wie es von de Renzi bei akuter gelber Leberatrophie beobachtet wurde. Mit Zunahme der Besserung geht nach diesem Autor auch die Alkalescenz wieder in die Höhe.

Einwirkungen verschiedener Leberkrankheiten auf das Blut.

Von den Einflüssen, welche einzelne Lebererkrankungen an und für sich auf die Zusammensetzung des Blutes ausüben, ist verhältnismäfsig wenig bekannt. Die Wirkung setzt sich zusammen erstens aus dem etwaigen Bestehen von Ikterus, zweitens von Stauungen im Pfortadersystem und drittens von allgemeiner Kachexie. Diese drei Einflüsse, welche sich in ihren Wirkungen teilweise direkt gegenüberstehen, machen die Deutung der Blutbefunde bei den chronischen Leberkrankheiten sehr kompliziert.

Lebercirrhose. In vorgeschrittenen Stadien dieser Erkrankung findet sich nach den übereinstimmenden Befunden verschiedener Untersucher eine Verschlechterung der Blutmischung. Rosenstein giebt an, dafs die Zahl der roten Blutkörperchen herabgesetzt und die der Leukocyten vermehrt sei, und ganz ähnliche Befunde erhob Wlajew, nach welchem die roten Blutkörperchen 3—4 Mill. betragen und der Hb-Gehalt nie unter 1040 heruntergeht, während die Leukocyten bei seinen Patienten 12—17000 betrugen.

Tritt infolge stärkerer Pfortaderstauung Ascites ein, so sieht man eine Eindickung des Blutes entstehen, welche wohl weniger als eine Folge des Flüssigkeitsergusses in die Bauchhöhle aufzufassen, vielmehr wohl eher auf die Erschwerung der Cirkulation, venöse Stauung und Dyspnöe zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist, dafs unmittelbar nach

der Entleerung eines Ascites durch Punktion das Blut beträchtlich wasserreicher wird.

Der 50 jährige Arbeiter Schm. litt an Lebercirrhose mit starkem Ascites, sah ziemlich kachektisch und blaſs aus. Keine Komplikationen.

Das Blut enthielt:

4,7 Mill. r. Blutk., 15,000 w. Blutk., 22,99 % Trockensub. d. Blutes, 9,00 % d. Serum.

Drei Tage nach Entnahme der 1. Blutprobe wurden durch Punktion 12 Liter klarer gelber Flüssigkeit aus der Bauchhöhle entleert, und wenige Stunden hinterher zeigte das Blut:

4,3 Mill. r. Blutk., 15,000 w. Blutk., 20,71 % Trockensub. d. Blutes, 8,75 % d. Serum.

Ich glaube, daſs nach geschehener Punktion durch die Entlastung der Bauchhöhle von dem hochgradigen intraabdominalen Drucke unter Erschlaffung der Gefäſse und Absinken des arteriellen Blutdruckes ein nicht unbeträchtliches Einströmen von Flüssigkeit in die Gefäſse stattfindet, welches an sich geeignet ist, die spontane Resorption durch vermehrte Urinsekretion zu befördern.

Maligne Neubildungen in der Leber üben hier, wie bei anderweitigem Sitze, einen deletären Einfluſs auf die Blutbeschaffenheit aus, besonders finden sich bei Leberkarcinom hochgradige Anämien, bei denen jedoch zu berücksichtigen ist, daſs die Leber sehr selten der Primärsitz des Krebses ist, daſs man also in der Mehrzahl der Fälle die Primärgeschwulst im Magen, Uterus etc. bei der Beeinflussung der Blutmischung wird in Mitrechnung ziehen müssen.

Wlajew, der bei Leberkarcinom Verminderungen der roten Blutkörperchen bis auf 850000, des spezifischen Gewichts bis 1020 (!) Poikilocyten, Mikro- und Makrocyten fand, macht auf die differentialdiagnostische Wichtigkeit dieser Befunde gegenüber solchen bei Leberechinokokken aufmerksam, welche keine Alteration der Blutmischung bedingen.

Auch hier — wie bei anderen ähnlich liegenden Verhältnissen — hat man wohl nicht nötig, bei diagnostischen Zweifeln an die Blutuntersuchung zu appellieren, da das Fehlen oder Bestehen eines kachektischen Zustandes auch ohne diese erkennbar ist.

Auch die Syphilis der Leber bewirkt anämische Blutbeschaffenheit, die sich bei einem Falle meiner Beobachtung in auffällig eiweiſsarmer Beschaffenheit des Serum kundgab.

Ein 47 jähriger Mann mit groſslappiger Leber, tiefen Narbenzügen derselben, starker Milzvergröſserung und leichtem Ikterus, zeigte: 4,8 Mill. rote Blutkörperchen, 17000 weiſse Blutkörperchen, 21,65 % Trockensubstanz des Blutes, 8,41 % Trockensubstanz des Serum.

Cholelithiasis. Es haben sich in letzter Zeit bei Gallensteinkranken, und zwar besonders solchen, welche an intermittierenden Fieberanfällen litten, Bakterien im Blute nachweisen lassen, auf deren

Ansiedelung in den Gallenwegen bei Vorhandensein von Konkrementen man die Fieberbewegungen zu beziehen versucht hat. Netter fand bei solchen intermittierenden Gallensteinfiebern Staphylococcus pyogenes aureus im Blut, Sittmann konstatierte bei 3 Fällen von Cholelithiasis leichteren und schwereren Grades ebenfalls Staphylokokken im Blute, teils rein, teils in Mischinfektion, ebenso Gilbert und Girode.

Bei einem Leberabscefs, welcher nach Steinbildung entstanden war und metastatisch eine ulceröse Endokarditis erzeugt hatte, fanden Netter und Martha im Abscesseiter und endokarditischen Wucherungen gleichartige kleine Bakterien. Canon züchtete Pneumoniekokken aus dem Blute bei Leberabscefs nach Gallensteinen und Zancarol Streptokokken unter den gleichen Bedingungen.

Dabei sei erwähnt, dafs Kruse und Pasquale, sowie Councilman und Lafleur angeben, dafs in Leberabscessen, welche bei Dysenterischen auftreten, stets Amoeben enthalten sind, zu welchen sich zumeist Strepto- und Staphylokokken hinzugesellen, so dafs es sich bei vielen dieser Abscesse um Mischinfektion mit Amöben und Bakterien handelt.

Fr. Pick giebt an, dafs bei sog. intermittierenden Gallenfiebern die Diagnose auf eitrige Infektion der Gallenwege intra vitam durch den Nachweis einer Leukocytose gestützt werden kann, doch kann ich dies nicht bestätigen, da ich erst vor kurzem einen komplizierten Fall von Cholangitis suppurativa beobachtete, bei dem eine Leukocytose fehlte, trotzdem bei der Sektion multiple Leberabscesse gefunden wurden.

Akute gelbe Leberatrophie und akute Phosphorvergiftung. Beide Krankheitszustände bieten klinisch und anatomisch sehr grofse Ähnlichkeit dar. Die Auffassung der meisten Autoren geht dahin, die Degeneration der Leberzellen, welche bei diesen Erkrankungen charakteristisch ist, auf Intoxikation vom Magendarmkanal her zurückzuführen, wobei man nach Stadelmann bei der akuten gelben Leberatrophie wahrscheinlich an die von Bakterien erzeugten Stoffwechselprodukte zu denken hat, welche jedenfalls nicht einheitlicher Art, sondern verschiedener Herkunft und Bildung sein können.

Auch durch Bakterien selbst soll die akute Leberentzündung nach Babes bedingt sein können, und zwar durch Streptokokken, welche nur im Beginne nachweisbar, in chronischen Fällen dagegen geschwunden sein sollen.

Gerade bei diesen Erkrankungen nun entwickeln sich die schwersten Formen des Icterus (Icterus gravis) und das starke Ergriffensein des Zentralnervensystems, welches sich in Somnolenz, Benommenheit

und Delirien äufsert, die hämorrhagische Diathese und andere Symptome sprechen für das Zirkulieren intensiver toxischer Substanzen im Blute.

Diese Erscheinungen der **Cholämie** werden von Leyden als Folgen der Anhäufung von Gallensäuren im Blute angesehen, welche dann kumulative Giftwirkung ausüben, wenn die Nieren in den Zustand fettiger Entartung geraten und damit die Ausscheidung der Gallensäuren beschränkt ist. Stadelmann hält es für wahrscheinlich, dafs Zerfallsprodukte der Leber bei der Giftwirkung eine wesentliche Rolle spielen. Von Bickel, sowie von Biedl und Kraus ist teils durch direkte Applikation auf die Grofshirnrinde, teils durch intradurale Einspritzung nachgewiesen worden, dafs sowohl die Stoffwechselprodukte der Leber, wie auch die Bestandteile der Galle selbst auf das Grofshirn lähmend resp. krampferregend wirken, mithin das Auftreten des cholämischen Coma zu erklären vermögen. Chemische Blutuntersuchungen haben auf diesem Gebiete noch ein weites Feld vor sich.

Die Zusammensetzung des Blutes kann in derartigen Fällen eine Konzentrationszunahme aufweisen, wie die Beobachtung von Badt (unter v. Noordens Leitung) beweist, welcher bei einem letal verlaufenden Falle von Phosphorvergiftung die Zahlen der roten Blutkörperchen an drei verschiedenen Tagen mit 6,4, 6,8 und 6,5 Millionen ermittelte und auch Taussig (v. Jaksch) konstatierte eine zum Teil sehr beträchtliche Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit. Wenn Taussig aus seinen Zählungen schliefst, dafs beim Menschen durch Phosphorvergiftung keine Zerstörung der roten Blutkörperchen, sondern im Gegenteil eine transitorische Vermehrung derselben stattfinde, so wird man dem nicht beipflichten können, sondern diese schnell vorübergehende Steigerung der roten Blutkörperchen entweder auf lymphagoge Einflüsse oder vasomotorische Reizungen mit vorübergehender Eindickung des Blutes beziehen müssen.

Ein 20 jähriges Mädchen (eigener Beobachtung), welche unter den Erscheinungen der akuten gelben Leberatrophie erkrankte und bei der Sektion die ausgesprochenen Zeichen dieser Leberentzündung darbot, hatte auf der Höhe der Erkrankung:

5,15 Mill. r. Blutk., 16,000 v. Blutk., 20,7 % Trockensub. d. Blutes, 7,77 % d. Serum.

Gerade bei solchen schweren ikterischen Zuständen tritt schon in frühen Stadien das oben erwähnte Phänomen der gestörten Geldrollenbildung und vorzeitigen Stechapfelbildung sehr deutlich hervor.

Litteratur.

Babes. Über die durch Streptokokken bedingte akute Leberentartung. Virch. Arch. Bd. 136. 1894. S. 1.

Badt. Klin. u. krit. Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Dissert. Berlin 1891.

Banti. Ein Fall von infekt. Icterus levis. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 31.

Bickel. Exper. Unters. über die Pathogenese der Cholämie etc. Wiesbaden 1900 und Kongr. f. inn. Med. 1900.

Biedl u. Kraus. Centralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 47.

de Bruin. Bijdrage tot de leer der geelzucht met het oog op de vergiftige werking der bilirubine. Amsterdam 1889.

Canon. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 43.

Charrin et Roger. 1. Angiocholite microbienne expérim. Sem méd. 1891. No. 10. — 2. Des angiocholites infectieuses ascendentes. Compt. rend. de la soc. de biologie. 1891. No. 11.

Councilman u. Lafleur. Bull. of John Hopkins Hosp. 1891. p. 396.

Destrée. A propos de quelques cas de suppuration compliquant la fièvre typhoide. Journ. de méd. de Bruxelles. 1891. Août.

Doerfler. Ein Beitrag zur Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1889. Nr. 50.

v. Dusch. Untersuchungen u. Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Icterus u. der akuten gelben Leberatrophie. Leipzig 1854. Habilitationsschrift.

Dunin. Über die Ursachen eitriger Entzündungen u. Venenthrombosen im Verlauf des Abdominaltyphus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1886.

Ewald. Sind Gallensteine Ursache einer pernic. Anämie? Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 45.

Feltz u. Ritter. Journal de l'autom. et de la physiol. 1875—76.

Flint. Cit. bei Rywosch (1). S. 107.

Georgi. Gallensteine u. perniciöse Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 44/45.

Gilbert et Girode. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. La sem. méd. 1890. Nr. 58.

Grawitz, E. Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. Heft 4/5.

Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Heft 5/6.

Hofmeier. Die Gelbsucht der Neugeborenen. Stuttgart 1882.

Hünefeld. Der Chemismus in der tierischen Organisation. Leipzig 1840.

Kartulis. Über tropische Leberabscesse und ihr Verhältnis zur Dysenterie. Virch. Arch. Bd. 18. S. 97.

Kruse u. Pasquale. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 16. 1894. S. 1.

Landois. Deutsche Klinik. 1863. Nr. 46.

Leyden. Beiträge zur Pathologie des Icterus. Berlin 1866.

Leyden. Ein Fall von multiplen Leberabscessen infolge von Gallensteinen. Charité-Annalen. Bd. XI. 1886.

v. Limbeck. Grundr. einer klin. Pathol. d. Blutes. 1892. S. 171.

Meyer, H. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 14. 1881. S. 313.

Münzer, E. Die Erkrankungen der Leber in ihrer Beziehung zum Gesamtorganismus d. Menschen. Prag. med. Wochenschr. 1892. Nr. 34/35.

Münzer. Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 52. 1894. S. 194.

Naunyn. Klinik d. Cholelithiasis. Leipzig 1892.
Netter. Progrès méd. 1886. Nr. 46.
Netter et Martha. Arch. de phys. norm. et path. Vol. IX. 1886.
v. Noorden. Patholog. des Stoffwechsels. S. 280.
Nothnagel. Über Icterus catarrhalis. Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1—4.
Pick, Fr. Beitr. z. inn. Med. Leipzig. 1900. S. 156.
Renvers. Charité-Annalen. 1892.
de Renzi. Chemische Reaktion des Blutes. Virch. Arch. Bd. 102. 1885. S. 218.
Röhrig. Über den Einfluſs d. Galle auf d. Herzthätigkeit. Dissert. Würzburg 1863.
Romberg. Beobachtungen über Leberabscesse beim Typhus abdom. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 9.
Rywosch, David. 1. Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Arbeiten d. pharmakol. Instituts zu Dorpat. 1888. II. S. 102. — 2. Einige Notizen, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend. Ibidem. VII. S. 157.
Rosenstein. Über chron. Leberentzündung. Ref. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 65.
Siegl. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 33.
Silbermann, O. Die Gelbsucht der Neugeborenen. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1887. S. 401.
Sittmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 323.
Stadelmann. Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891. (Reiche Litteratur.)
Taussig. Arch. f. exper. Patholog. u. Pharmakol. Bd. 30. Heft 3/4.
Weintraud. Über morpholog. Veränderungen d. r. Blutk. Virch. Arch. Bd. 131. H. 3.
Wlajew. Über einige Veränderungen des Blutes bei Erkrankungen der Leber. (Russisch.) Ref. St. Peterb. med. Wochenschr. 1894. Nr. 43.

XX. Kapitel.

Krankheiten des Zirkulationsapparates.

Über die Veränderungen des Blutes bei akuten Entzündungen des Perikards, Myokards und Endokards ist wenig bekannt.

Es ist auch wenig wahrscheinlich, dafs diese Erkrankungen an und für sich einen bestimmten Einflufs auf die Blutmischungen ausüben; vielmehr dürften die Veränderungen der letzteren sich durch folgende Faktoren erklären, die aus dem Allgemeinzustande derartiger Kranker resultieren: nämlich durch das Auftreten von Fieber, durch die Herabsetzung des Blutdruckes infolge eintretender Herzschwäche und durch die Stauungen im venösen System.

Verhältnismäfsig eingehend sind die Veränderungen bei akuter ulceröser Endokarditis studiert worden, die sich in Bezug auf die Mischungsänderungen des Blutes durchaus analog den septischen Erkrankungen verhalten, weswegen auf das Kapitel „Sepsis“ verwiesen werden kann, woselbst auch über die bakteriologischen Befunde im Blute bei dieser Affektion das Nötige gesagt ist.

Zirkulationsstörungen. Sehr viel intensiver sind die Mischungsverhältnisse des Blutes bei Zirkulationsstörungen infolge von Erkrankungen des Herz- und Gefäfssystems seit langer Zeit studiert worden, und eine Übersicht über die Litteratur ergiebt, dafs die hier vorliegenden Verhältnisse von den einzelnen Autoren sehr verschieden ermittelt und demgemäfs auch gedeutet worden sind.

Schon Andral und Gavarret fanden, dafs das Blut Herzkranker bald normale Zusammensetzung zeige, bald wasserreicher sei, und Becquerel und Rodier konstatierten im Jahre 1844 bei einer akut entstandenen Kompensationsstörung des Herzens mit starkem Hydrops Herabsetzung des Eiweifsgehaltes des Blutes und Verringerung des spezifischen Gewichts, während gleichzeitig mit der Abnahme der Zei-

chen der Herzschwäche die Werte für die genannten beiden Faktoren wieder stiegen.

Nasse ermittelte bei der Mehrzahl der untersuchten Herzkranken Erhöhung des spezifischen Gewichts des Blutes.

Genauere Blutuntersuchungen finden sich in einer Arbeit von Naunyn vom Jahre 1872, welcher bei allen Zuständen chronischer Dyspnoe erhebliche Zunahme des Hämoglobingehaltes konstatierte, die er nicht durch eine Eindickung des Blutes erklärte, sondern dadurch, dafs bei diesen Zuständen der nötige Sauerstoff mangele, um die normale Quantität von Hämoglobin zu zersetzen.

F. Penzoldt und G. Tönissen konstatierten späterhin (1881) sowohl bei kongenitalem schweren Herzfehler, wie bei anderen Klappenfehlern, im Zustande der Kompensationsstörung starke Zunahme der roten Blutkörperchen, während sie bei kompensierten Klappenfehlern normale und subnormale Werte ermittelten, die sich auch bei zwei Kranken sofort nachweisen liefsen, nachdem die Kompensationsstörungen durch Digitaliseinwirkung beseitigt waren. Es schien den Verfassern, als ob bei schweren unkomplizierten Herzfehlern Stauungen im Blute der Haut einträten, so dafs das Blut an den peripherischen Teilen konzentrierter würde. Die Verfasser nahmen an, dafs diese Konzentrierung dadurch eintrete, dafs das Blut bei Cirkulationsstörungen langsamer fliefst und mehr Gelegenheit hat, Wasser durch Verdunstung zu verlieren.

Schon Malassez hatte konstatiert, dafs in den kleinen Gefäfsen der Haut, gegenüber den grofsen, mehr rote Butkörperchen vorhanden seien, und zwar besonders bei Blutstauungen infolge gesteigerter Hautausdünstung. Auch Penzoldt berichtet, dafs bei alten Hemiplegischen auf der gelähmten Körperhälfte mehr rote Blutkörperchen zu finden seien, als auf der gesunden, wahrscheinlich weil eine Erschwerung des venösen Abflusses auf der gelähmten Seite bestehe, wozu dann vielleicht eine stärkere Hauttranspiration daselbst komme.

Leichtenstern kam bei seinen Untersuchungen zu dem Schlusse, dafs bei den höheren Graden von Cyanose infolge insufficienter Herzthätigkeit eine Vermehrung der Gesamtmasse des Blutes, eine Überfüllung des Gefäfsapparates durch Hydrämie eintrete.

Dieselbe, den früheren entgegengesetzte Auffassung, nämlich dafs das Blut bei Cirkulationsstörung wasserreicher würde unter Vermehrung seines Gesamtvolumens, dafs eine sogenannte Plethora serosa entstände, fand eine besonders energische Vertretung durch Oertel, welcher bei dem ersten Erscheinen seines Buches über „die allgemeine Therapie der Kreislaufstörung“ zahlenmäfsige Belege für diese Annahme zunächst nicht erbrachte. Nach Oertel kommt die Plethora

serosa zur Entwickelung, wenn durch Störungen der Herz- und Nierenthätigkeit die Ausscheidung des überschüssig gewordenen Wassers aus dem Blute behindert ist. Überfüllung des Blutes mit Wasser durch mangelhafte Nierenthätigkeit, erhöhter Übertritt von Serum in die Gewebe, infolge von Stauungsdruck sind nach Oertel die wesentlichen Faktoren, welche die Blutmischung bei Cirkulationsstörungen beeinflussen. Durch den ersten Faktor wird das Blut wasserreicher, durch den zweiten konzentrierter.

Oertel fand, dafs bei allen möglichen Formen von Kreislaufstörungen, bedingt durch Klappenfehler, Fettherz u. s. w. Zunahme des Wassergehaltes des Blutes eintrat, wahrscheinlich bedingt „durch die gewohnte reichliche Aufnahme von Getränken".

In Rücksicht auf die weitgehenden praktischen Konsequenzen, welche Oertel aus seinen Anschauungen über die Blutmischung bei Herzfehlern für die Therapie zog, erfuhren diese Angaben bald von mehreren Seiten Nachprüfungen.

v. Bamberger kam auf Grund seiner sehr umfangreichen und sorgfältigen Blutuntersuchungen zu dem Resultate, dafs Klappenfehler an und für sich nur eine abnorme Verteilung des Blutes bedingen, ohne auf die Quantität und Qualität desselben irgend einen Einflufs zu haben. Im Stadium der Kompensation und der beginnenden Störung derselben hat das Blut, seiner Anschauung nach, entweder normale Zusammensetzung, oder es zeigen sich solche Abweichungen, die durch die konstitutionellen und Lebensverhältnisse bedingt sind.

Im Stadium der aufgehobenen Kompensation geht das Blut um so sicherer, je beträchtlicher die venöse Stauung ist und je rascher und ausgiebiger hydropische Exsudate erfolgen, einer zunehmenden Eindickung entgegen.

In ähnlichem Sinne äufserte sich kurz darauf gelegentlich des VII. Kongresses für innere Medizin Lichtheim, dessen Untersuchungsresultate, in der Dissertation von Schwenter ausführlicher beschrieben, am venösen Blute gewonnen waren. Auch Kisch schlofs sich bei den damaligen Verhandlungen dieser Auffassung an.

Gegenüber diesen Einwürfen gegen eine der Hauptstützen in der theoretischen Grundlage seines Heilsystems sah sich Oertel (2) veranlafst, umfangreiche Untersuchungen über die Blutmischung bei Cirkulationsstörungen zu veröffentlichen. Er fand bei der Bestimmung des Hämoglobingehaltes und ferner des Dichtigkeitsgrades des Blutes zunächst erhebliche Differenzen zwischen dem aus einem oberflächlichen Schnitte in der Fingerbeere langsam ausfliefsenden hellroten Blute gegenüber dem aus tieferem Schnitte schnell hervorquellenden dunklen venösen Blute, derartig, dafs das letztere einen um 5—10 Prozent höheren

Hämoglobingehalt aufwies als das andere; so dafs sich also das Blut aus dem Kapillarbezirk erheblich wasserreicher erwies gegenüber dem aus dem mehr venösen Bezirke. Oertel nahm an, dafs im Kapillargebiete ein erheblicher Austritt von Flüssigkeit in die Gewebe stattfindet und das Venenblut dadurch konzentrierter wird, weswegen nach Oertel die Untersuchungen am Venenblute, welche bei den erwähnten Autoren zu gegenteiligen Resultaten geführt haben, durchaus beweisunfähig sind.

Seine Anschauung über die Zusammensetzung des Blutes bei Cirkulationsstörungen geht wohl am besten aus seinen Worten hervor, die ich hier citiere: „Da je nach der Gröfse der Stauungen im Venenapparate eine verschieden grofse Menge von Serum aus den Kapillaren und kleinen Venensträngen in die Gewebe austritt und wieder, proportional der Gröfse der elastischen Spannung, welche diese Gewebe noch besitzen, durch das Lymphgefäfssystem abgeführt wird, durch die Trunci lymphatici in die Vena subclavia und in das rechte Herz einströmt, erhalten wir notwendigerweise eine das Normale weit überschreitende Verschiedenheit in der Dichtigkeit und dem H_2O-Gehalt des arteriellen und venösen Blutes, von welchen das letztere um so konzentrierter, das andere um so wasserreicher wird, je gröfser die Stauung im venösen Apparat (Stauungskonzentration) und je gröfser der Lymphstrom ist, der im rechten Herzen das wieder arteriell werdende Blut verdünnt." — Auf die Blutuntersuchungen, welche Oertel zu dieser Auffassung der Mischungsverhältnisse des Blutes bei den hier in Frage kommenden Affektionen geführt haben, werden wir alsbald näher eingehen.

In der Folgezeit haben sich zahlreiche Untersucher mit dieser Frage beschäftigt; doch sind es zumeist Einzelbeobachtungen ohne nähere Angabe des allgemeinen Krankheitszustandes, so dafs trotz dieser zahlreichen Bearbeitung die vorliegende Frage keineswegs in befriedigender Weise geklärt ist.

Es liegen Beobachtungen vor von Schneider, welcher in einer unter Fr. Müller's Leitung gearbeiteten Dissertation interessante Unterschiede in der Blutmischung bei Fehlern der Mitralklappe gegenüber solchen der Aortenklappe konstatierte. Schneider fand, dafs bei Stauungserscheinungen, welche im Verlaufe von Mitralfehlern eintraten, eine Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen festzustellen war, während bei Aorteninsufficienz, auch wenn Stauungen und Ödeme bestanden, Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen vorhanden war.

Wichtig sind ferner die Untersuchungen von Hammerschlag, welcher bei einem Teile seiner Herzkranken mit Kompensationsstörungen Herabsetzung der Dichte des Serum im Kapillarblute konstatierte, bei

erhöhter Konzentration des Gesamtblutes. Ferner sind zu erwähnen die Beobachtungen von Benczur und Czatary, welche fanden, dafs die Gröfse der Ödeme bei Stauungszuständen sich keineswegs proportional zu dem Wassergehalte des Blutes verhielt.

Die Untersuchungen von Siegl, Peiper, Schmaltz, Jahn, Banholzer, Copeman, Reinert, Oppenheimer, Menicanti, Maxon ergaben verschiedenartige Resultate, aus welchen im allgemeinen hervorgeht, dafs die Blutmischung bei Herzkranken zur Zeit, wenn keine Kompensationsstörungen bestehen, keine wesentlichen Änderungen gegen die Norm zeigt, dafs dagegen beim Eintreten dieser Störungen das Blut konzentrierter wird. Auch v. Noorden schliefst sich dieser Auffassung an.

Eingehender als die meisten Vorgänger haben sich endlich Stintzing und Gumprecht mit der Frage über die Blutveränderungen bei Herzfehlern beschäftigt. Dieselben ermittelten den Hämoglobingehalt im Gower'schen Apparate und die Trockensubstanz des Blutes bei einer Temperatur von 65—70°, und konstatierten zunächst im allgemeinen, dafs bei Kranken mit Kompensationsstörung eines Herzklappenfehlers eine Hydrämie des Blutes, d. h. eine relative Erhöhung des normalen Wassergehaltes eintrat und dafs die kompensierten Klappenfehler höhere Werte an Trockensubstanz darboten. Die Verfasser erörtern sodann die Frage, wodurch die Verdünnung des Blutes beim Eintritt der Kompensationsstörung und die Eindickung beim Schwinden dieser Erscheinungen bedingt ist. Sie weisen mit Recht die Annahme, dafs bei Kreislaufstörungen Blutkörperchen zu Grunde gehen und dadurch die Verdünnung bedingt werde, als unwahrscheinlich zurück und nehmen eine Erweiterung des ganzen Kreislaufgebietes mit einem Volumen auctum des Blutes an, welches, relativ wasserreich, sich hiernach im Oertel'schen Sinne als seröse Plethora erweist. Besonders wichtig sind diese Untersuchungen dadurch, dafs die Änderungen der Blutmischung mehrmals an einem und demselben Kranken zu Zeiten ungestörter und gestörter Herzthätigkeit ermittelt wurden.

Auf Grund eigener Untersuchungen (s. Litt.) über diese Frage glaube ich, dafs bei den Blutbefunden an Kranken, welche mit Herzfehlern behaftet sind, drei verschiedene Stadien unterschieden werden müssen, welche sich mehr oder weniger scharf, je nach der Besonderheit des einzelnen Falles voneinander unterscheiden lassen.

1. Stadium. Wenn ein Klappenfehler des Herzens durch Hypertrophie der Herzmuskulatur in ausreichender Weise kompensiert ist, wenn subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen gar nicht oder

nur in geringem Maſse an den übrigen Organen vorhanden sind, so verhält sich die Blutmischung durchaus wie bei gesunden Individuen, d. h. sie richtet sich nach der Konstitution und den Ernährungsverhältnissen des betreffenden Menschen. Irgend ein nennenswerter Einfluſs wird also, wie ich mit Bamberger hervorheben möchte, durch das bloſse Bestehen eines Klappenfehlers auf die Blutmischung nicht ausgeübt.

2. Stadium. Am deutlichsten und auch verhältnismäſsig am leichtesten verständlich sind die Erscheinungen, welche sich im Blute finden, wenn im Verlaufe des Bestehens eines Klappenfehlers eine Kompensationsstörung aufzutreten beginnt, wenn die Herzkraft nachläſst, der Puls zumeist beschleunigt wird, Dyspnoë eintritt und all die weiteren Folgeerscheinungen, welche sich als Konsequenzen der verringerten Herzkraft in den einzelnen Organen bemerkbar machen. Unter diesen Verhältnissen zeigt:

das Gesamtblut eine Herabsetzung des spezifischen Gewichtes resp. der Trockensubstanz, d. h. eine Zunahme des Wassergehaltes; und zwar ist dieselbe, wie ich in vergleichenden Untersuchungen am venösen und kapillaren Blute gefunden habe, stärker ausgesprochen im Venenblute, d. h. dasselbe erscheint wasserreicher als das Blut, welches aus irgend einem Hautschnitte entnommen worden ist.

Die roten Blutkörperchen sind an Zahl gegenüber den Perioden völlig hergestellter Kompensation herabgesetzt; morphologisch finden sich keine besonderen Änderungen, auch der Hämoglobingehalt entspricht der Zahlenverminderung der roten Blutkörperchen.

Die Leukocyten weisen keinerlei irgendwie charakteristische Veränderungen auf.

Das Blutserum zeigt die deutlichsten Veränderungen, und zwar ist dasselbe beim Eintreten einer Kompensationsstörung stets wasserreicher als zuvor, so daſs augenscheinlich ein beträchtlicher Teil der Verdünnung des Gesamtblutes auf einer Verwässerung des Serum beruht.

Diese Erscheinung ist meines Erachtens in folgender Weise zu deuten. Beim Eintreten einer Kompensationsstörung bei bestehendem Klappenfehler ist das Sinken des Blutdruckes dasjenige Moment, welches das ganze Heer der Symptome einer Kompensationsstörung in erster Linie beherrscht. Ein derartiges Sinken des Blutdruckes ist, wie schon an anderen Stellen erwähnt worden, von einer Dilatation der Kapillaren gefolgt, und für die vorliegenden Verhältnisse habe ich noch in speziellen Untersuchungen am Hunde und Kaninchen nachgewiesen, daſs die Herabsetzung des Blut-

druckes in einem bestimmten Gefäſsbezirk, z. B. dem der Carotis, durch partielle Absperrung des arteriellen Blutzuflusses herabgesetzt und damit das Blut in dem zugehörigen kapillaren und venösen Gefäſsbezirke wasserreicher wird. Diese Verwässerung kommt unzweifelhaft durch Übertritt von Gewebsflüssigkeit in die Kapillaren zu stande, und es zeigt sich daher, daſs bei Kompensationsstörungen eine im Kapillargebiete beginnende und im venösen Bezirk am stärksten ausgeprägte Verdünnung des Blutes eintritt, welche im ersten Beginne nicht durch Wassenretention infolge Verminderung von Urinsekretion (Oertel) erklärt werden kann. Diese letztere ist vielmehr ebenso eine Konsequenz des herabgesetzten arteriellen Blutdruckes, wie der Flüssigkeitsübertritt in das Blut im kapillaren Gefäſsgebiete; beide sind Parallelerscheinungen, und es ist natürlich, daſs im weiteren Verlaufe durch die allgemeine Wasserretention im Körper auch die Konzentration des Blutes herabgesetzt wird.

3. Stadium. Sehr viel komplizierter ist das Verhalten des Blutes bei chronischen Stauungszuständen infolge von Erkrankungen des Myocards und von Herzklappenfehlern, sobald sich derjenige Zustand von chronischer Kompensationsstörung ausgebildet hat, bei welchem sich Cyanose, Dyspnoë, Ödeme von wechselnder Stärke und die bekannten Folgeerscheinungen der venösen Hyperämie in der Funktion der inneren Organe konstatieren lassen.

Das Blut wird bei diesen Zuständen im ganzen wasserärmer, konzentrierter und an roten Blutkörperchen reicher, und zwar ist die Konzentration, entgegen der früheren Anschauung, stärker im Kapillargebiet als im venösen. Dieser Zustand findet sich besonders bei chronischen Stauungen im kleinen Kreislaufe, welche sich in den rechten Ventrikel und die Venen fortpflanzen. Die gewöhnliche Erklärung dieser Konzentrationszunahme, die sich besonders klar bei Oertel ausgesprochen findet: daſs das Blut bei Stauungen im Venenapparate infolge von Flüssigkeitsaustritt aus Kapillaren und Venen in die Lymphspalten konzentrierter, und zwar naturgemäſs am stärksten in den Venen werde, basiert auf Analogieschlüssen, die aus den bekannten Tierversuchen von Cohnheim gezogen sind. Diese Versuche ergaben bei direkter Beobachtung der feinsten Blutgefäſse in der Schwimmhaut des kurarisierten Frosches nach Anlegung einer Ligatur der Schenkelvene, Verlangsamung der venösen Strömung, Stauung der roten Blutkörperchen und Transsudation aus den Kapillaren. Diese Tierexperimente lassen sich indes meines Erachtens auf die menschliche Pathologie nicht ohne weiteres übertragen; denn Cohnheim giebt selbst an, daſs sich nach Anlegung der Ligatur um die Vene die Gefäſse nicht oder nur sehr wenig erweitern, und nimmt aktive Vorgänge seitens

der kontraktilen Elemente der Gefäfswand infolge des immens gesteigerten Druckes an. Diese aktive Beteiligung der Venenwände fällt nun bei der langsam sich entwickelnden venösen Stauung infolge von Herzklappenfehlern bei Menschen durchaus fort, vielmehr erweitern sich die Venen allmählich mit Zunahme der Stauung. Aufserdem ist ein fundamentaler Unterschied zwischen dem erwähnten Tierversuche und den Verhältnissen beim Menschen darin gegeben, dafs bei ersterem das Blut mit voller Herzkraft in das vollständig abgeschnürte Venensystem gepumpt wird, während bei der Kompensationsstörung des Herzens die Blutzufuhr in die ganz allmählich gestauten venösen Bezirke mit einer gegen die Norm weit herabgesetzten Kraft erfolgt.

Ohne Zweifel tritt auch bei den pathologischen Zuständen beim Menschen eine Transsudation von Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Gewebsspalten ein, doch kommt hier aufserdem noch die Ausweitung der Kapillaren infolge der Stauung in Betracht, infolge deren die Dichte der Blutkörperchen nach Cohnstein und Zuntz in denselben vermehrt, in anderen Gefäfsen dagegen entsprechend vermindert ist. Diese Auffassung entspricht vollständig den Befunden, dafs das Stauungsblut in den Kapillarbezirken stets erheblich konzentrierter ist, als das der Venen, wobei unentschieden zu lassen ist, ob die von Penzoldt angenommene Wasserabgabe von seiten der Haut hierbei einen nennenswerten Anteil hat.

Die allgemeine Eindickung nun, welche das Blut unzweifelhaft im Verlaufe solcher chronischen Stauungszustände aufweist und wie sie anscheinend am ausgesprochensten bei allgemeiner Cyanose infolge von congenitalen Fehlern des rechten Herzens beobachtet wird, ist meines Erachtens ganz vorzugsweise **aus den Verhältnissen des Lungenkreislaufs** zu erklären, auf welche beim Kapitel der „Respiration“ des näheren eingegangen ist. Vergegenwärtigt man sich die anatomischen und physiologischen Veränderungen, welche der Lungenkreislauf bei derartigen Stauungszuständen aufweist, so ergiebt sich, dafs hier erstens die Kapillaren übermäfsig ausgedehnt sind, mit einem beträchtlich vergröfserten Umfange in die Alveolen hineinragen und damit dem Luftstrom eine viel gröfsere Fläche bieten, als in der Norm. Zweitens ist zu berücksichtigen, dafs die starke Verlangsamung des Blutstromes an und für sich eine beträchtliche Steigerung der Wasserabgabe durch die Atmungsluft bedingt, welche durch beschleunigte Respiration noch weiter gesteigert wird. Alle diese Faktoren zusammengenommen müssen unzweifelhaft eine erhebliche Eindickung des Blutes im kleinen Kreislaufe bewirken, welches demgemäfs, entgegengesetzt der Anschauung von

Oertel, eingedickt in die Arterien gelangt und im Kapillarkreislaufe durch Diffusionsverhältnisse unter Umständen verdünnt wird.

Wenn demgegenüber v. Limbeck die Frage aufwirft, weshalb bei dem Überschufs an Flüssigkeiten in den Geweben dieser Kranken das Blut nicht wasserreicher werde, und damit meine Ansicht zu widerlegen glaubt, so ist diese Frage meines Erachtens ebenso schwer zu beantworten, wie die, weshalb der Urin dieser Kranken so spärlich und konzentriert ist, da doch Flüssigkeit allenthalben im Körper überschüssig vorhanden ist.

Wie wir oben (S. 60) ausführlicher sahen, ist der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben an ein ungestörtes Funktionieren des vasomotorischen Nervenapparates gebunden, und dieser wieder steht in so untrennbarem Zusammenhange mit dem Blutdrucke, dafs schon aus dieser Thatsache die Störung des Flüssigkeitsaustausches bei dem dauernd gesunkenen arteriellen Drucke Herzkranker zu erklären ist.

Das Blutserum, welches sich aus einem derartig eingedickten Blute beim Stehen aufserhalb des Körpers absetzt, zeigt eine auffällig niedrige Konzentration, und man mufs daher annehmen, dafs der Flüssigkeitsgehalt eines solchen Blutes im ganzen verringert und dieses spärliche Plasma aufserdem von abnorm dünner Beschaffenheit ist. Dafs diese Verdünnung der Blutflüssigkeit im Zusammenhange mit einer allgemeinen Verdünnung der Gewebsflüssigkeiten infolge von mangelhafter Wasserausscheidung durch die Nieren steht, wie Oertel annimmt, halte ich ebenfalls für sicher.

Aus zahlreichen in meiner erwähnten Arbeit aufgeführten Beispielen geht hervor, dafs auch bei dem infolge chronischer Cirkulationsstörung eingedickten Blute bei Abnahme der Herzkraft eine Verwässerung des Blutes durch Eintritt von Gewebsflüssigkeit in die erweiterten Kapillaren stattfindet. Dieser Zustand von chronischer Blutstauung, zu welchem sich eine vermehrte Schwäche der Herzaktion hinzugesellt, bietet alsdann das auffallende Bild einer etwa normalen oder leicht herabgesetzten Gesamtkonzentration bei hochgradig verwässerter Beschaffenheit des Serum.

Die Beschaffenheit des Blutes bei Cirkulationsstörungen wird demnach durch zwei Faktoren beherrscht: 1. durch die Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes, 2. durch die Stauung des Blutes in verschiedenen Gefäfsprovinzen, und es ist in späteren Stadien der Kompensationsstörung natürlich sehr schwer, in jedem Einzelfalle eine ganz sichere theoretische Erklärung für die eigenartige Blutmischung aufzustellen.

Meine Untersuchungsergebnisse sind in der Folgezeit von Piotrowski vollkommen bestätigt worden, und dieser Autor schliefst sich auch durchaus meiner Erklärung der Flüssigkeitszunahme im Beginne der Kompensationsstörung an. Weiterhin hat Askanazy in sehr ausgedehnten und sorgfältigen Untersuchungen in den verschiedenen Stadien der Cirkulationsstörung mit den meinigen ganz gleichsinnige Veränderungen im Blute gefunden, besonders auch die auffällige wasserreiche Beschaffenheit des Serum bei annähernd normaler Gesamtkonzentration in den späteren Stadien der Kompensationsstörung. Askanazy hat ferner, um die Oertel'sche Angabe über die Eindickung des Blutes im venösen System und Verdünnung durch die Lymphzufuhr aus dem Ductus thoracicus zu prüfen, Blut von derartigen Kranken in der Agone aus einer Vene und unmittelbar nach dem Exitus aus dem rechten Herzen entnommen, wobei sich keineswegs die von Oertel behauptete Verdünnung des Herzkammer-Blutes fand, vielmehr in einigen Fällen sogar eine leichte Eindickung.

Diese Ergebnisse bestätigen vollständig meine frühere Ansicht, dafs das Blut keineswegs im venösen Gebiete eingedickt wird, sondern sprechen für die Annahme, dafs diese Eindickung vorzugsweise im Lungenkreislaufe stattfindet. In Bezug hierauf meint Askanazy, dafs aufser der vermehrten Abdunstung vielleicht auch durch die CO_2-Überladung des Blutes eine paralysierende Einwirkung auf die Gefäfse des ganzen Körpers (nicht nur der Lunge) derartig ausgeübt werde, dafs dieselben durchlässiger werden.

Auf Grund eigener Untersuchungen möchte ich noch darauf aufmerksam machen, dafs der geringere Eiweifsgehalt des Serum bei den chronischen Herzfehlern zum Teil in der allgemeinen hydropischen Durchtränkung der Gewebe und Gewebsflüssigkeit, zum Teil wohl aber auch in einer chronischen Unterernährung seinen Grund hat, da diese Kranken häufig wegen starker Appetitlosigkeit und der Stauungen in der Magen-Darmschleimhaut lange Zeit hindurch ungenügende Mengen von Nährstoffen in sich aufnehmen.

Diese wichtigen Verhältnisse im Blute bei beginnenden und ausgebildeten Kompensationsstörungen des Herzens sind in den bekannten Werken von v. Jürgensen über die Insufficienz des Herzens und von Krehl in dem bezüglichen Kapitel seiner allgemeinen Pathologie eingehend gewürdigt worden, und die genannten Autoren schliefsen sich im allgemeinen meinen Erklärungen dieser Blutveränderungen an.

In auffälliger Weise dagegen sind die Veränderungen der Blutmischung bei Herzkranken von anderen Autoren auf diesem Gebiete in der letzten Zeit vernachlässigt worden, denn während man noch im

Jahre 1888 auf dem Kongresse für innere Medizin unter dem Einflusse der Oertel'schen Lehre der Beschaffenheit des Blutes bei Herzkrankheiten und speziell bei Herzinsufficienz ein besonderes Gewicht beilegte, wurde auf dem Kongresse des Jahres 1899 in zwei ausführlichen Referaten und vielseitiger, sich anschliefsender Diskussion „über die Insufficienz des Herzmuskels“ der Blutmischung von keinem Autor auch nur mit einer Silbe Erwähnung gethan, vielmehr wurde diesmal die ganze Debatte beherrscht von den Erörterungen über den „Herzmuskel“.

So sehr auch nach meinen eigenen obigen Ausführungen die Kraftleistung des Herzmuskels in den Vordergrund der ganzen Symptome bei eintretender Insufficienz gestellt werden mufs, so sehr wird doch im späteren Verlaufe der Kreislaufstörungen der Herzmuskel selbst durch die eingetretenen Blutveränderungen in Mitleidenschaft gezogen. Durch die Zunahme des Volumens der roten Blutkörperchen und die Abnahme der Plasmamenge, durch lokale Stauungen dieses eingedickten Blutes infoge der geschwächten Herzkraft, infolge des herabgesetzten Tonus der Gefäfse und infolge der erhöhten inneren Reibung des Blutes entstehen meines Erachtens die wichtigsten und für die Therapie schwierigsten Störungen im Gesamtorganismus.

Ich bin daher der Ansicht, dafs Erörterungen über die Insufficienz des Herzens sehr einseitig bleiben, wenn sie sich auf die Veränderungen des Myocards beschränken, vielmehr bildet hier das pathologische Verhalten des Herzmuskels mit dem des vasomotorischen Apparates und der Blutmischung ein untrennbares Ganzes, in dem das fehlerhafte Funktionieren des einen Systems unfehlbar auch die anderen in Mitleidenschaft zieht.

Bezüglich meiner oben erwähnten Annahme, dafs die Konzentrationszunahme des Blutes bei chronischen Kreislaufstörungen vorzugsweise durch vermehrte Abdunstung im Kapillarsystem der Lungen zu stande komme, führe ich Beobachtungen über therapeutische Mafsnahmen an, welche ich auf Grund dieser Annahme seit Jahren an derartigen Kranken mit starker Dyspnoë, Cyanose, Stauungskatarrh der Lungen, Ödemen etc. in Anwendung gebracht habe.

Man beobachtet nämlich, dafs diese Kranken sich ungemein erleichtert fühlen, wenn man sie Wasserdämpfe inhalieren läfst, um der vermehrten Wasserabgabe im kleinen Kreislaufe entgegenzuwirken, und wenn hiermit natürlich auch keine Beseitigung der Cyanose eintritt, so ist doch in dem ganzen qualvollen Zustande dieser Kranken jede Erleichterung der Beschwerden wertvoll, ebenso wie auch die Venaesectio durch Verdünnung des Blutes und Herabsetzung der inneren

Reibungswiderstände bei diesen Kranken vorübergehend sehr erleichternd wirkt.

Blut-Neubildungs-Theorie. In einer ganz anderen Weise ist neuerdings die Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen bei Blutstauungen von Pierre Marie, Reinert (2) u. a. gedeutet worden, welche annehmen, dafs die hier vorhandene „Hyperglobulie“ auf einer Neubildung der roten Blutkörperchen beruhe, die nach Analogie der Beobachtungen im Höhenklima auf den Reiz der Sauerstoffverarmung hin erfolge. Diese letztgenannte Theorie wird unten eingehend erörtert werden, und ich verweise, um Wiederholungen zu vermeiden, auf diese Stelle. In Bezug auf die hier speziell vorliegenden Verhältnisse geht die Unhaltbarkeit dieser Theorie der Blutkörperchenneubildung am klarsten daraus hervor, dafs bei Herzkranken die sogenannte Hyperglobulie keineswegs zu Zeiten wirklicher Atemnot am stärksten ist, wenn die Compensationsstörung sich ausbildet, sondern erst in den späteren Stadien, wenn das ganze Krankheitsbild von dem Phänomen der Blut- und Lymphstauung beherrscht wird. Es besteht also gerade das Gegenteil von dem, was man gemäfs der erwähnten Hypothese erwarten sollte, und ich glaube daher, dafs dieselbe hier ebenso wenig zutreffend ist wie für die Verhältnisse im Höhenklima.

Nebenbei bemerkt, würde das ganze teleologische Prinzip dieser Blutzellen-Neubildungs-Theorie durch eine derartige Hyperglobulie bei Herzkranken auf den Kopf gestellt werden, denn, wie wir sahen, bedingt die überschüssige Anhäufung der Erythrocyten durch die Erhöhung der inneren Reibung und Stase gerade die schwersten Hindernisse für die Wiederherstellung der Herzkraft; die Natur würde also dem Organismus mit dieser angeblichen Neubildung den schwersten Schaden zufügen, denn nicht durch eine Neubildung, sondern, wie wir bemerkten, im Gegenteil durch eine Beseitigung der überschüssigen Blutzellen mittels des Aderlasses wird diesen Kranken geholfen.

Schliefslich möchte ich bemerken, dafs ich bei zahllosen mikroskopischen Blutuntersuchungen, die ich im Laufe der Zeit selbst ausgeführt oder in Kursen bei meinen Zuhörern kontrolliert habe, niemals bei Cirkulationsstörungen Erscheinungen an den Erythrocyten gefunden habe, die auf eine gesteigerte Neubildung hinweisen.

Hämoglobin. Landois erwähnt, dafs unter anderen eine erhöhte Venosität des Blutes die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen herabsetzt. Auch aus eigenen Beobachtungen an einer Anzahl von Fällen geht hervor, dafs in dem hochkonzentrierten

Stauungsblute bei Herzfehlern im Zustande der Kompensationsstörung das Hämoglobin abnorm lose an das Stroma gebunden ist. Wahrscheinlich besteht bei derartigen Patienten keine eigentliche Hämoglobinämie, vielmehr zeigte sich bei unseren Patienten, daſs bei dem aus der Vene entnommenen und vorsichtig aufbewahrten Blute eine Diffusion von Hämoglobin in das Blutserum stattfand, welche unter gesundhaften Verhältnissen nicht zu beobachten und in derartigen Fällen jedenfalls als eine postmortale Erscheinung zu deuten ist. Immerhin bedeutet dieses Phänomen, wie gesagt, eine abnorm lose Bindung des Hämoglobin, und es ist sehr wahrscheinlich, daſs in derartigen Fällen ein stärkerer Zerfall der weniger widerstandsfähigen roten Blutkörperchen in der Leber stattfindet, und infolge hiervon eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung mit konsekutivem Ikterus zu stande kommt. Thatsächlich findet man das Auftreten von Ikterus bei Herzkranken mit gestörter Kompensation sehr häufig, und es dürfte geboten sein, der erwähnten Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen bei Herzkranken eine gewisse ätiologische Rolle bei der Entstehung des Ikterus zuzuschreiben, welche man bisher im allgemeinen auf eine Kompression der Gallengänge durch die ausgedehnten, gestauten Blutgefäſse zurückzuführen pflegte.

Leukocyten. Die farblosen Blutzellen erleiden bei chronischen Herzerkrankungen keine irgendwie charakteristischen Veränderungen. Durch Experimente an Tieren hat Omelianski nachgewiesen, daſs durch vasomotorische Lähmungen keine nennenswerten Änderungen der Leukocytenmenge in den Gefäſsen eintreten. Bei künstlicher Erzeugung von passiver Hyperämie beobachtete er eine leichte Zunahme der Leukocyten. Bei eigenen zahlreichen Untersuchungen an Herzkranken habe ich keine nennenswerten numerischen und morphologischen Veränderungen der Leukocyten in den verschiedenen Stadien der gestörten Herzthätigkeit konstatieren können. Die Zahlen hielten sich in der Regel in mittleren Durchschnittswerten.

Litteratur.

Askanazy. Über den Wassergehalt des Blutes bei Kreislaufstörungen etc. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. 1897. S. 385.

v. Bamberger. Über die Anwendbarkeit der Oertel'schen Heilmethode bei Klappenfehler des Herzens. Wien. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 1.

Banholzer. Über das Verhalten des Blutes bei angeborener Pulmonalstenose. Centralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 28.

Becquerel u. Rodier. Unters. über die Zusammensetzung d. Blutes etc. Deutsch. Erlangen 1845.

Benczur u. Czatary. Über das Verhältnis der Ödeme zum Hb-Gehalt des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd 46. 1890. S. 478.

Cohnheim. Über venöse Stauung. Virch. Arch. Bd. 41. 1867. S. 220.
Copeman. Brit. med. Journ. I. 1891. S. 161.
Grawitz, E. Über die Veränderungen der Blutmischung infolge von Cirkulationsstörungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895. S. 588.
Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892.
Jahn. Dissertation. Greifswald.
v. Jürgensen. Erkrankung der Kreislaufsorgane. Wien. 1899.
Kisch. Diskussion. Verhandl. d. VII. Kongr. f. inn. Med. 1888.
Krehl. Pathologische Physiologie. Leipzig. 1898.
Landois. Lehrb. d. Physiol. 1893.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878. S. 87.
Lichtheim. Die chronischen Herzmuskelerkrankungen und ihre Behandlung. Verhandl. d. VII. Kongr. f. inn. Med. 1888.
v. Limbeck. Klin. Pathol. d. Blutes. 1896.
Malassez. Arch. d. physiol. norm. et pathol. X. Sér. 1874. S. 49.
Marie, Pierre. Sem. médic. 1895. Nr. 5.
Maxon. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 399.
Menicanti. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 50. 1892.
Naunyn. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheiten. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1872. S. 300.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. S. 322.
Oertel. 1. Allgemeine Therapie der Kreislaufsstörungen. Leipzig 1884. — 2. Beiträge zur physikalischen Untersuchung des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 50. 1892. S. 293.
Omeliansky. De l'influence des troubles circulatoires locaux sur la constitution morph. du sang. Arch. des sciences biol. de St. Pétersb. III. 1894. S. 131. (Ref. i. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1895. S. 477.)
Oppenheimer. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Peiper. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 217.
Penzoldt. Einiges über Blutkörperchenzählungen in Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1881. S. 457. (Nach Untersuchungen von G. Tönissen.)
Piotrowski. Zur Lehre von den organ. Veränderungen des Blutes bei Herzfehlern. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 24.
Reinert (1). Zählung der Blutkörperchen. 1891. — (2) Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 15.
Schmaltz. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 16.
Schneider. Über die morphol. Verhältnisse des Blutes bei Herzkrankheiten und Carcinom. Dissert. Berlin 1888.
Schwendter. Dissert. Bern 1888.
Siegl. Über die Dichte des Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1891. S. 606.
Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt u. Trockensubstanz des Blutes beim gesunden u. kranken Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 465.

XXI. Kapitel.

Erkrankungen des Respirationsapparates.

A. Allgemeines.

Die Erkrankungen der Lunge müssen bei der wichtigen Rolle, welche dieses Organ als Stätte des respiratorischen Gaswechsels im Blutleben spielt, naturgemäfs einen bedeutenden Einflufs auf die Konstitution des Blutes ausüben. Wenn trotzdem die Kenntnis über Veränderungen des Blutes bei Lungenkrankheiten bisher nicht besonders umfangreich ist, und wenn ferner die vorliegenden Beobachtungen gröfstenteils noch hypothetischer Natur sind, so liegt dies an den Schwierigkeiten, welche sich gerade hier der chemischen Analyse und dem Experimentalstudium entgegenstellen.

Austausch von Sauerstoff und Kohlensäure im Blute der Lunge. Der Sauerstoff ist im arteriellen Blute zu etwa 21 Volumprozent, im venösen Blute zu ca. 12 Volumprozent, enthalten. Der Sauerstoff ist zum geringeren Teile in der Blutflüssigkeit physikalisch absorbiert, zum gröfseren Teil in lockerer Form chemisch an das Hämoglobin gebunden — Oxyhämoglobin. Die Versorgung des Blutes mit O_2 findet in der Lunge unter dem hohen Partialdruck des O_2 durch Diffusion aus der Luft der Alveolen in das Plasma statt, aus welchem durch chemische Vorgänge der Übertritt in die roten Blutkörperchen erfolgt. In den Geweben giebt das sauerstoffreiche Blut an die des O_2 bedürftigen Zellen einen Teil seines Bestandes ab; gleichzeitig tritt infolge des daselbst herrschenden hohen Partialdruckes der Kohlensäure die letztere in das Blut, um in der Lunge wiederum infolge des dort vorhandenen niederen Partialdrucks für CO_2 durch Dissociation zur Ausscheidung zu gelangen. Die CO_2 ist im arteriellen Blute zu etwa 38 Volumprozent, im venösen zu ca. 46 Volumprozent, und zwar zum gröfsten Teil als Bikarbonat im Plasma, zum geringeren Teil, etwa ein Fünftel der Gesamtmenge, in den roten Blutkörperchen enthalten (Bohr).

Nicht der gesamte bei der Inspiration aufgenommene Sauerstoff verläſst den Körper in der Exspirationsluft, es wird vielmehr bei gemischter Nahrung ein Teil desselben zur Verbrennung der Eiweiſsstoffe und Fette verbraucht. Der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O}$, d. h. das Verhältnis der bei der Atmung ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff, nähert sich bei vorwiegend Kohlehydrate haltender Nahrung der Zahl 1, sinkt dagegen bei eiweiſsreicher Nahrung bis 0,6.

Der dritte gasförmige Bestandteil des Blutes, der Stickstoff, ist im arteriellen und venösen Blute in annähernd gleichen Mengen enthalten.

Sonstige Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blute. Der Unterschied zwischen den beiden Blutarten besteht aber nicht lediglich in dem verschiedenen Verhalten des O_2 und der CO_2, vielmehr haben sich noch andere feinere Unterschiede bei neueren Untersuchungen ergeben.

Zunächst ist zu erwähnen, daſs Beobachtungen über die Zusammensetzung des arteriellen und venösen Blutes schon vor langen Jahren ausgeführt sind, und daſs bereits von der Mitte des achtzehnten Jahrhunderts (1753) eine Arbeit von Hammerschmidt vorliegt, welcher das Blut eines Hundes aus Carotis und Jugularis in Cylindern in gleicher Gewichtsmenge auffing und in geschlossenem Raum vier Tage ruhig stehen lieſs. Hierauf konstatierte er eine gröſsere Gewichtsabnahme für das arterielle als für das venöse Blut und schloſs, daſs ersteres reicher an flüssigen und wässerigen Bestandteilen sei als das letztere. Zahlreiche Untersucher haben sich mit verschiedenem Erfolge weiter mit dieser Frage beschäftigt. Auf genauere Litteratur kann hier verzichtet werden; dieselbe findet sich bei Fr. Krüger zusammengestellt. Die erste Klärung in den widersprechenden Angaben bei diesen Befunden brachten Cohnstein und Zuntz, welche nachwiesen, daſs durch die bei der Blutentnahme bedingte Stauung in den Venen das Blut eingedickt werde und dadurch die höheren Werte, welche die meisten Autoren für die Trockensubstanz des Venenblutes gefunden hatten, zu erklären seien. Sie fanden die roten Blutkörperchen im arteriellen und venösen Blute in gleicher Menge. Diese Angaben wurden voll bestätigt und erweitert durch Fr. Krüger, welcher den Gehalt an Trockenrückständen und Hämoglobin im Blute der Carotis und Jugularis gleich hoch fand, ebenso wie auch Röhmann und Mühsam.

Abgesehen hiervon haben sich bei neueren Beobachtungen gewisse Veränderungen im CO_2-Blute ergeben, welche nach Hamburger darin

bestehen, dafs die isotonische Konzentration der roten Blutkörperchen (s. S. 89) durch Einleiten von CO_2 erhöht wird, und dafs sich ferner unter dem Einflusse der CO_2 die Permeabilität der roten Blutkörperchen ändert, so dafs die Stoffe der roten Blutkörperchen und des Plasma ausgetauscht werden, und zwar treten vorwiegend Chloride und Wasser aus dem Plasma in die roten Blutkörperchen, während der Eiweifs- und Alkaligehalt des Serum, sowie auch der Gehalt an Phosphorsäure, Fett und Zucker zunimmt.

Nach v. Limbeck, welcher die Erhöhung der Isotonie der roten Blutkörperchen gleichfalls im CO_2-Blute konstatierte, erleidet das Plasma durch den Übertritt von Wasser und Chloriden in die roten Blutkörperchen eine Einengung, also Volumenverminderung, welche vielleicht die von Hamburger gefundene Zunahme des Gehalts an Eiweifs u. s. w. in der Raumeinheit des Serum erklärt. Die roten Blutkörperchen quellen nach v. Limbeck infolge der Aufnahme von Wasser, Salzen und Trockensubstanz, vergröfsern demnach ihr Volumen, und durch Lufteinleitung wird dieses Verhältnis wieder ausgeglichen.

Von Zuntz, Lehmann, sowie Hamburger wurde im CO_2-Blute eine erhöhte Alkalescenz des Serum konstatiert, welche nach diesen Autoren darauf zurückzuführen ist, dafs unter dem Einflusse der CO_2 an Stelle der aus dem Serum in die roten Blutkörperchen tretenden Chlorverbindungen alkalische Bestandteile aus den Zellen in das Plasma übertreten und somit die Alkalescenz desselben steigern.

Die Sauerstoffaufnahme des Blutes im Kapillarsystem des kleinen Kreislaufs ist in weiten Grenzen unabhängig von dem vorhandenen Sauerstoffgehalt der Respirationsluft, da man gefunden hat, dafs bei künstlich gesteigertem Partialdruck des O_2 in den Lungen (Lukjanoff) keine Vermehrung der Sauerstoffmenge im Blute stattfindet. Andererseits vermag selbst bei beträchtlicher Herabsetzung des O_2-Partialdruckes das Blut sich mit Sauerstoff zu sättigen, wie die Untersuchungen von P. Bert, A. Fränkel und Geppert erwiesen haben, welch letztere fanden, dafs Hunde bei einer Herabsetzung des Luftdruckes bis zu 410 mm Hg, also bei einer Luftverdünnung, welche einer Höhe von 4900 m (Höhe des Mont-Blanc) entspricht, ihr Blut ebenso gut mit Sauerstoff zu sättigen vermochten, wie bei normalem Luftdruck von 760 mm, und dafs erst bei weiterem Absinken des Luftdruckes Abnahme der Sauerstoffsättigung zu konstatieren war. Auch Löwy hat neuerdings bei Versuchen am Menschen gefunden, dafs weder eine Verdichtung der Luft bis auf 1400 mm Hg und Vermehrung des Sauerstoffs über das Doppelte, noch eine Verdünnung der Atmosphäre bis zur alveolären O-Spannung von 40—45 mm

Hg eine Änderung der O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung bedingen und dafs erst bei tieferem Sinken der O-Spannung der respiratorische Quotient steigt.

Aber nicht nur von der vorhandenen O_2-Menge ist die O_2-Sättigung des Blutes bis zu gewissem Grade unabhängig, sondern auch die im Blute enthaltenen Quantitäten von Hämoglobin sind anscheinend nicht ohne weiteres mafsgebend für den O_2-Reichtum des Blutes. Schon die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels von Kraus, Chvostek und Bohland ergaben, dafs bei schweren Anämien der Sauerstoffverbrauch keineswegs kleiner, manchmal eher gröfser als bei Gesunden war. Biernacki hat neuerdings durch direkte Analysierung der Blutgase bei Gesunden und Kranken festgestellt, dafs weder in pathologischen Fällen mit normalem Eisen- resp. Hb-Gehalt, noch auch bei Kranken mit starker Verminderung des Hämoglobin die auspumpbare O_2-Menge von der Norm abweicht. Nur bei Hb-Armut höchsten Grades (Carcinom und Leukämie) war die O_2-Menge herabgesetzt. Es zeigt sich aus den Zahlen von Biernacki, dafs bei Hb-Armut die relative O_2-Menge der vorhandenen Hb-Quantität beträchtlich steigt, dafs, wenn z. B. ein Gesunder bei 21,12% Trockensubstanz des Blutes 0,0445 g Fe und 20,77 ccm O in 100 ccm Blut aufwies, auf 0,01 g Fe 4,67 ccm O kommen; dagegen bei einer Nephritis mit 16,58% Trockensubstanz des Blutes auf 100 ccm Blut 0,0222 g Fe und 20,81 ccm O, somit auf 0,01 g Fe 9,37 ccm O kommen, dafs also das vorhandene Hb die doppelte Menge Sauerstoff wie beim Gesunden enthält.

Auch Bohr und Mallet nehmen an, dafs das Hämoglobin in verschiedenen Zuständen verschiedene Mengen von Sauerstoff zu binden vermöge, doch haben dagegen Kraus, Kossler und Scholz bei ihren Versuchen an verschiedenen Blutproben von gesunden und anämischen Menschen gefunden, dafs es nur einerlei Hb giebt und dafs die Menge des vorhandenen Hb in direktem Verhältnisse zu der Menge des auspumpbaren Sauerstoffes steht.

Ganz allgemein galt bisher die Annahme, dafs bei Verringerung der Sauerstoffzufuhr, bei vermehrtem CO_2-Gehalt im Blute und **bei Verminderung der Sauerstoffträger der respiratorische Gaswechsel durch Beschleunigung des Blutumlaufes und der Atemzüge ausgeglichen werde.** Eine andere Anschauung hat sich indes in letzter Zeit dahin geltend gemacht, dafs bei gewissen Zuständen von Verringerung der Sauerstoffspannung ein eigentümliches kompensatorisches Verhalten der blutbildenden Organe zum Ausgleich der angeblich vorhandenen unvollständigen Sättigung des Blutes mit O_2 eintreten soll, darin bestehend, dafs **durch Neubildung zahlreicher roter**

Blutkörperchen die Sauerstoffträger vermehrt und die Fähigkeit der Sauerstoffversorgung der Gewebe dadurch dem Blute bewahrt werde. Bei dem erheblichen theoretischen und praktischen Interesse, welches dieses Verhalten des Blutes besitzt, lasse ich zunächst die thatsächlichen Beobachtungen folgen.

Das Blut im Höhenklima.

Es hat sich erwiesen, dafs die Zahlen der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit bei zunehmender Erhebung über dem Meeresboden in anscheinend ganz gesetzmäfsiger Weise zunehmen, so dafs gegenüber den normalen 4,5—5 Millionen roter Blutkörperchen in der Ebene, auf den Höhen der Kordilleren, bei einer Erhebung über dem Meeresboden um 4392 m die Zahl der roten Blutkörperchen ca. 8 Millionen in cmm beträgt.

Die ersten Untersuchungen Paul Bert's, welche den Anstofs zu zahlreichen Fortsetzungen bildeten, gingen aus Erwägungen hervor, welche sich an die bei Luftschifffahrten und Hochgebirgstouren beobachteten üblen Zufälle knüpften und bezogen sich auf trockene Blutproben verschiedener Tiere, die ihm aus Bolivia von einer Höhe von 3700 m zugesandt waren und bei der Analyse eine erheblich gröfsere O-Kapazität aufwiesen, als Blut von Tieren des Flachlandes. Bert schlofs hieraus, dafs bei einem Aufenthalt in der Höhe von 2000 m über dem Meeresspiegel und darüber ein Zustand von Anoxyhämie einträte, den zu kompensieren das Blut hämoglobinreicher würde.

Dieser Gedanke wurde zunächst besonders von Viault aufgenommen, der sich die Frage vorlegte, welche Faktoren es ermöglichen könnten, dafs der Mensch in der rarefizierten Luft des Höhenklimas leben kann, und die Frage dahin beantwortete, dafs es eine Beschleunigung der Atmung und des Pulses oder eine Zunahme des Hämoglobin im Blute, ferner eine gröfsere O-Kapazität, oder ein vermindertes O-Bedürfnis der Gewebe, d. h. Verringerung der Verbrennungsprozesse im Körper sein können, die das ungestörte Befinden im Höhenklima ermöglichen. Wir verdanken Viault zahlreiche exakte Zahlen, welche sich auf das numerische Verhalten der roten Blutkörperchen beziehen; ferner hat derselbe Hb-Bestimmungen auf kolorimetrischem Wege ausgeführt.

Von besonderem Interesse ist, dafs Viault durch exakte Untersuchung des O_2-Gehaltes im Blute nachwies, dafs das Blut auf der Höhe der Kordilleren in Peru, 4392 m über dem Meeresspiegel, dieselbe Menge O_2 enthielt, wie in der Ebene; dafs der Zustand

von Anoxyhämie, den Bert auf Grund seiner Experimente für das Höhenklima postulierte, also nicht besteht. Doch ist auch Viault der Ansicht, daſs ein Einfluſs der Rarefikation der Luft auf den Hb-Gehalt des Blutes bestehe, derart, daſs die Verdünnung der Luft und Verminderung des disponiblen Sauerstoffs durch Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen ausgeglichen werde. Bei späteren Untersuchungen auf dem Pic du Midi in Frankreich beobachtete Viault ferner das Auftreten zahlreicher kleiner Formen von roten Blutkörperchen im Blute von aus der Ebene heraufgekommenen Menschen und Tieren, während bei solchen, die bereits längere Zeit dort akklimatisiert waren, sich diese Formen nicht mehr nachweisen lieſsen.

Auch von Müntz wurde im Anschluſs an diese Mitteilung Vermehrung der festen Bestandteile des Blutes bei Tieren im Höhenklima konstatiert.

Eine besonders eingehende Bearbeitung wurde nunmehr dieser interessanten Frage von schweizerischer Seite gewidmet, indem Egger bei einem längeren Aufenthalt in Arosa (1800 m über dem Meeresspiegel) auf eine Anregung von Miescher hin die Blutverhältnisse von Menschen und Tieren unmittelbar nach ihrer Ankunft in Arosa und nach längerem Aufenthalte daselbst untersuchte, sowie auch Erfahrungen über die weiteren Veränderungen des Blutes nach der Rückkehr in die Ebene sammelte. Seine Untersuchungen wurden auf die Zahl der roten Blutkörperchen und auf den Hb-Gehalt, letzteres mittels eines von Miescher verbesserten Fleischl'schen Hämometers, ausgeführt. Im Anschluſs hieran wurden ferner auf Veranlassung von Miescher durch mehrere Studierende analoge Untersuchungen an niedriger gelegenen Orten angestellt, und die Resultate aller dieser Beobachtungen von Egger, ferner Karcher, Suter und Veillon in einem zusammenfassenden Referate von Miescher besprochen, das besonders auch in Rücksicht auf die physiologischen und therapeutischen Schluſsfolgerungen für die allgemeine Auffassung über diese interessanten Probleme grundlegend geworden ist.

Als wesentlichste positive Ergebnisse dieser Untersuchungen führe ich hier zunächst nur kurz an, daſs Egger im Durchschnitt in Arosa bei gesunden Männern 7 Millionen roter Blutkörperchen in cmm fand, daſs bei Gesunden die Vermehrung durchschnittlich 702000, bei Tuberkulösen 982000 im Zeitraum von etwa 14 Tagen betrug; aber auch in den niedriger gelegenen Orten wurden deutliche Vermehrungen der roten Blutkörperchen von den genannten Untersuchern konstatiert. Auf Einzelheiten dieser Beobachtungen werden wir weiterhin noch zurückkommen.

Nach mancher Richtung wurden diese Befunde erweitert durch die Untersuchungen von Wolff und Koeppe in Reiboldsgrün (700 m über dem Meeresspiegel), welche ebenfalls Vermehrung der roten Blutkörperchen im Höhenklima konstatierten und auch das Auftreten zahlreicher kleiner Formen derselben beschrieben. Besonders interessant sind die Angaben dieser Autoren über das zeitliche Auftreten der erwähnten Veränderungen im Blute, aus denen man sieht, mit welcher erstaunlichen Schnelligkeit die Zunahme der roten Blutkörperchen beim Übergang aus der Ebene in das Höhenklima zuwege kommt. Die genannten Untersucher beobachteten schon nach den ersten 24—36 Stunden der Anwesenheit auf der erwähnten Höhe ein rapides Ansteigen der Zahl, im Mittel um 1 Million im cmm; dann trat eine kurze Periode des Absinkens und darauf wieder ein Anstieg ein, wonach sich die roten Blutkörperchen bei Gesunden im Mittel auf der Höhe von 5,97 Millionen im cmm hielten. Der Hb-Gehalt (im Fleischl'schen Apparate) sank im Anfang und stieg danach wieder.

Ähnlich schnelle Schwankungen der Zahl der roten Blutkörperchen beobachtete ferner späterhin Mercier in Arosa, der innerhalb der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes in der Höhe eine Zunahme um 6—800000 und in 24 Stunden nach erfolgter Ankunft in der Ebene eine Abnahme um etwa 1 Million konstatierte.

Späterhin wurde von v. Jaruntowsky und Schröder eine Vermehrung der roten Blutkörperchen bei Aufenthalt in Görbersdorf nachgewiesen; ferner liegen Untersuchungen von Zuntz und Löwy, Schumburg, Schröder und Meissen, Kündig, Römisch, Meyer, Gottstein u. a. aus den verschiedensten hoch und niedrig gelegenen Orten vor, und wir können aus diesen Beobachtungen an den verschiedenen Höhenorten ganz gesetzmäſsig mit der Erhebung über den Meeresspiegel fortschreitende Blutkörperchenzahlen bei gesunden und auch kranken Menschen verfolgen, die bis zu 8 Millionen im cmm in der Höhe von 4392 m (Viault) beobachtet sind.

Folgende Tabelle giebt eine Übersicht über diese Verhältnisse:

Es finden sich in

Christiania	im Durchschnitt	4,970000	rote Blutk.	(Laache)
Berlin	(50 m über Meereshöhe)	4,647500	„ „	(Gottstein)
Hohenhonnef	(236 m „ „)	5,332000	„ „	(Schröder)
Zürich	(412 „ „ „)	5,752000	„ „	(Stierlin)
Görbersdorf	(561 „ „ „)	5,800000	„ „	(Schröder)
Schömberg	(650 „ „ „)	5,887500	„ „	(Schröder)
Reiboldsgrün	(700 „ „ „)	5,970000	„ „	(F. Wolff)

Davos	(1560 m über Meereshöhe)	6,551000	rote Blutk.	(Kündig)
Arosa	(1800 „ „ „)	7,000000	„ „	(Egger)
Cordilleren	(4392 „ „ „)	8,000000	„ „	(Viault).

Diese Tabelle zeigt, dafs in einer anscheinend ganz gesetzmäfsigen Weise die Zahl der Erythrocyten mit der Erhebung über die Meereshöhe zunimmt. Wie erwähnt, geben die meisten Autoren an, dafs diese Vermehrung der Zahlen schon unmittelbar nach der Ankunft in der Höhe zu beobachten ist, so z. B. nach Kündig schon 8—12 Stunden nach der Ankunft seiner Patienten in Davos. Nach diesem Autor nehmen die Zahlen häufig im weiteren Verlaufe des Aufenthaltes in der Höhe noch zu und erreichen das Maximum erst nach mehreren Monaten.

Der Hämoglobin-Gehalt ist nicht von allen Untersuchern gleichzeitig gemessen worden, er erfährt nach den meisten Angaben eine relativ geringere Zunahme als die Erythrocyten und ist z. B. nach Kündig erst nach ca. 3 Wochen den Erythrocytenzahlen konform. Meines Erachtens sind alle diese, mit den gewöhnlichen kolorimetrischen Apparaten erhobenen HB-Befunde nur mit einiger Vorsicht in direkte Relation zu den Erythrocytenzahlen zu setzen. Die mit wirklich exakter Methodik, d. h. durch Messung des spezifischen Gewichtes ermittelten Konzentrationsverhältnisse des Blutes ergaben bei Zuntz und Schumburg während längeren Aufenthaltes auf dem Monte Rosa (2800 m ü. M.), dafs ein nicht unbeträchtliches Absinken der Dichte des Blutes (gegenüber 1062—1065 in Berlin auf 1052—1056) eintrat, eine Beobachtung, die zur Vorsicht in der Beurteilung der erwähnten Hb-Bestimmungen auffordert.

Hypothese der Blut-Neubildung. Diese merkwürdigen und an sich unanfechtbaren Untersuchungsresultate hat man in verschiedener Weise zu erklären versucht, und zwar haben Miescher und seine Schüler in Anlehnung an die oben erwähnte Ansicht von Viault, die Hypothese aufgestellt, dafs der verringerte Partialdruck des Sauerstoffs im Höhenklima eine genügende Sättigung des Blutes mit O_2 verhindere, und dafs dieser ungenügende Zustand des Blutes ausgeglichen werde durch eine auf den Reiz der O_2-Verarmung hin hervorgerufene Neubildung roter Blutkörperchen.

Die Richtigkeit dieser Hypothese vorausgesetzt, hätten wir mit dieser Erscheinung ein interessantes Phänomen hilfsbereiter Thätigkeit der blutbildenden Organe kennen gelernt, deren Reaktion auf O_2-Mangel nach dem Gesagten eine ungemein prompte sein müfste.

Dieser Hypothese der Blutneubildung im Höhenklima gegenüber habe ich zuerst darauf hingewiesen, dafs sich dieser Deutung der an sich unzweifelhaft richtigen Blutbefunde so schwere klinische Bedenken entgegenstellen, dafs dieselbe m. E. unhaltbar ist. Abgesehen davon, dafs diese Deutung den erwähnten experimentellen Untersuchungsergebnissen über die Fähigkeit der Sauerstoffsättigung des Blutes bei herabgesetzter O_2-Spannung widerspricht, habe ich darauf hingewiesen, dafs, wenn bei der Versetzung in die mäfsige Höhe von Reiboldsgrün im Laufe von 24—36 Stunden die Zahl der neugebildeten roten Blutkörperchen eine Million im cmm beträgt, auf das Gesamtblut von etwa 5 Litern eine Summe von 5 Billionen in kürzester Frist neu gebildeter roter Blutkörperchen kommt.

Diese Massenhaftigkeit der Zellneubildung auf einen so geringfügigen Reiz hin, wie ihn eine Höhe von 700 m bedingen kann, steht ohne Analogon da. Bei einer so über das Mafs des Gewöhnlichen gesteigerten Neubildung der roten Blutkörperchen, wie sie nach Ansicht der Untersucher im Höhenklima eintritt, müfste man das Auftreten solcher Formen, welche sich bei schneller Regeneration finden, also kernhaltiger roter Blutkörperchen, nach allen sonstigen Erfahrungen unbedingt erwarten. Anstatt dessen haben sowohl die früheren wie die späteren Untersucher lediglich das Auftreten von Mikrocytenformen im Blute beobachtet und zum Teil als Regenerationserscheinung der roten Blutkörperchen gedeutet: doch ist bereits auf Seite 82 auseinandergesetzt, dafs die Mikrocytenformen keineswegs als Jugendformen im Blute zu betrachten sind. Ein besonderes Gewicht wird ferner von den genannten Autoren darauf gelegt, dafs der Hb-Gehalt trotz der Vermehrung der roten Blutkörperchen nicht wesentlich vermehrt sei, doch fragt mit Recht Meifsen, weshalb denn dieser ganze Vorgang der Zellvermehrung einen vorteilhaften Einflufs auf den Organismus ausüben soll, wenn der Hb-Gehalt nicht vermehrt ist.

Mit ganz besonderer Schärfe sprechen schliefslich gegen die Theorie der Neubildung der roten Blutkörperchen im Höhenklima die Erfahrungen, welche die genannten Untersucher bei Mensch und Tieren gemacht haben, die von der Höhe in die Ebene hinab gelangten. Hierbei wird einstimmig angegeben, dafs eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen unter diesen Verhältnissen ebenso schnell bis zu den normalen Zahlen des Individuums eintritt, wie die Vermehrung beim Aufstieg, und es sollen demnach diese enormen Mengen neugebildeter roter Blutkörperchen in der kurzen Frist von 24—48 Stunden aus dem Blute verschwinden, ohne irgend welche Störungen zu hinterlassen.

Diese Annahme steht in striktestem Widerspruch mit allen Er-

fahrungen der klinischen Pathologie; denn wie oben ausführlich erörtert ist, müfsten unter diesen Umständen durch die rapide Degeneration so reichlicher Mengen von roten Blutkörperchen schwerste Störungen im Organismus auftreten.

Auf Grund dieser Erwägungen kam ich zu dem Schlusse, dafs die Vermehrungen der Erythrocyten im Höhenklima nicht auf einer Neubildung von Zellen beruhen, sondern dafs sie nur **scheinbare Vermehrungen** darstellen, welche sich durch physikalische Beeinflussungen der Blutkonzentration im Höhenklima erklären.

Bis zu diesem Punkte sind meine Ausführungen im Jahre 1895 von einer gröfseren Anzahl von Autoren geteilt worden, und ich konstatiere auch heute, dafs meine Hauptargumente gegen die Neubildungs-Hypothese bisher von niemandem widerlegt sind.

Um nur die Hauptpunkte zu betonen, so hat thatsächlich bisher niemand von dem Auftreten von Erythroblasten im Höhenklima zu berichten gewufst, obwohl dieser Befund doch leicht genug zu erheben ist, vielmehr fanden N. und L. Zuntz, A. und J. Löwy auf der Höhe des Monte Rosa absolut normale Erythrocyten. Meine ferneren Argumente gegen die Möglichkeit so rapid und massenhaft auftretender Zellneubildung beim Aufstieg in die Höhe, sowie auch gegen das schnelle und symptomlose Schwinden der grofsen Mengen angeblich neugebildeter Zellen nach dem Abstieg in die Ebene sind nur von Schaumann und Rosenquist angefochten worden und zwar in einer Arbeit, deren unmotivierte heftige Invektiven gegen meine Person im umgekehrten Verhältnis zu ihren ebenso schwachen wie oberflächlichen Einwänden gegen meine Argumente stehen. Wenn diese Autoren behaupten, dafs sie gelegentlich bei Blutregenerationen ebenso starke Erythrocyten-Neubildungen gesehen haben, wie sie im Höhenklima beobachtet werden, so sind die Verfasser vollkommen den Beweis dafür schuldig geblieben, dafs sie wirkliche Neubildungen dabei vor sich gehabt haben, denn schon auf S. 277 habe ich diesen Irrtum eines der genannten Autoren bei ähnlichen Zählresultaten im chlorotischen Blute nachgewiesen und kann nur nochmals betonen, dafs die Zahlen des Zählapparates ohne gleichzeitige Serum-Bestimmungen absolut nicht als beweisend für wirkliche Zellzunahmen anzusehen sind.

Gegen das dritte meiner wichtigsten Argumente, dafs das symptomlose Schwinden enormer Mengen von neugebildeten Erythrocyten nach dem Abstieg in die Ebene allen klinischen Erfahrungen widerspricht, citieren Schaumann und Rosenquist in direkt sinnentstellender Weise die älteren Transfusionsversuche von Worm-Müller und Quincke, aus denen hervorgehen soll, dafs bei Hunden nach Bluteinspritzungen weder Icterus noch Urobilinurie auftritt. Anstatt mir zu imputieren, wie die Autoren dies thun, dafs ich diese Arbeiten sehr wohl gekannt, aber meiner Theorie zu liebe nicht citiert habe, hätten die Autoren bei einem weniger oberflächlichen Studium der sorgfältigen Angaben von Quincke (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 27. S. 196) sich davon überzeugen können, dafs dieser Autor in Übereinstimmung mit Worm-Müller konstatiert hat, dafs nach Bluttransfusionen sich das Volumen durch Elimination des Serum verringert und das Blut dadurch zellenreicher wird, dafs die Zellen **langsam aus der Cirkulation schwinden**, so dafs in 2—4 Wochen der normale Gehalt erreicht ist und dafs sich alsdann massenhafte Fe-Anhäufungen in

der Leber finden. Es bestätigen also auch diese älteren Versuche in der direktesten Weise meine Ansicht, dafs ein schnelles, symptomloses Schwinden der neugebildeten Zellen nicht möglich ist.

Wenn somit einerseits die Gründe, welche ich aus der allgemeinen klinischen Pathologie des Blutes gegen die Hypothese der Blut-Neubildung im Höhenklima dargelegt habe, sich als stichhaltig erwiesen haben, so ist es andererseits bis heute noch keinem Verfechter der Neubildungstheorie gelungen, den positiven Beweis für diese Theorie zu erbringen.

Suter und Jacquet untersuchten den Gesamtblutgehalt von jungen Kaninchen gleicher Art, die zur Hälfte in Davos, zur Hälfte in Basel gehalten wurden. Es zeigte sich dabei ein leichtes Überwiegen des Gesamt-Hb bei den Davos'er Tieren, doch war bei einigen Baseler Tieren wiederum die Hb-Menge gröfser, so dafs kein deutlicher Ausschlag zu konstatieren war. Aufserdem waren die Davos'er Tiere nach Basel geschickt und wurden hier zum Teil erst 36 Stunden nach ihrer Ankunft untersucht, so dafs ihre Blutverhältnisse gar nicht mehr unter dem Einflusse des Höhenklimas standen.

In sehr umständlichen Versuchen haben Schaumann und Rosenquist Tiere im luftverdünnten Raume unter einer Glasglocke gehalten, ähnlich wie dies schon früher von v. Jaruntowski und mir ausgeführt war. Diese Autoren fanden hierbei im Gegensatze zu den Beobachtern im Höhenklima Erythroblasten und Megalocyten und eine anfängliche Erniedrigung der Erythrocytenzahl und des Hb, der erst weiterhin eine Vermehrung dieser Faktoren folgte. Dabei erwähnen die Autoren ausdrücklich, dafs ihre Tiere gröfstenteils abmagerten, schlecht frafsen und an Gewicht verloren und kommen schliefslich sogar zu dem seltsamen Schlusse, dafs die meisten ihrer Versuchstiere vor dem Versuche anämisch gewesen sein müfsten, da sie noch Monate lang nach Beendigung der Versuche abnorm hohe Erythrocytenzahlen zeigten.

Eine Untersuchung der Leber ihrer Tiere auf Reste untergegangener Blutkörperchen haben die Autoren unterlassen.

Anstatt aus ihren, allen sonstigen Erfahrungen widersprechenden Versuchen den einzig plausiblen Schlufs zu ziehen, dafs der gewaltige Einflufs des freien Aufenthaltes im Höhenklima nicht an Tieren, die unter einer luftverdünnten Glocke eingesperrt sind, studiert werden kann, verteidigen Schaumann und Rosenquist in einer geradezu leidenschaftlichen Weise die Neubildungs-Hypothese, die sie mit ihren Versuchen bewiesen zu haben glauben.

Die von mir vertretene Auffassung, dafs **die Vermehrung der Erythrocytenzahl in der Höhe nur eine scheinbare sei,** ist von zahlreichen Autoren geteilt worden, nur über das „Wie“ besteht noch keine Klarheit.

In der erwähnten Arbeit habe ich zunächst auf Grund von Tierexperimenten, welche im luftverdünnten Raume ausgeführt wurden,

darauf aufmerksam gemacht, dafs sich die Zahlenverhältnisse der roten Blutkörperchen bei der Versetzung in das Höhenklima und wiederum bei der Rückkehr in die Ebene am ungezwungensten dadurch erklären lassen, dafs infolge der Vermehrung und Vertiefung der Atemzüge im Höhenklima und der dadurch gesteigerten Wasserabgabe des Körpers, sowie infolge der Trockenheit der Luft im Höhenklima eine Verminderung des Wassergehalts des Blutes, also eine Eindickung desselben eintritt, welche bei der Rückkehr in die Ebene durch Verminderung der Wasserabgabe bei gleicher Flüssigkeitsaufnahme wieder ausgeglichen wird.

Diese ursprüngliche Ansicht habe ich später dahin modifiziert, dafs bei der beschleunigten Atmung infolge der Rarefikation des Sauerstoffes in der Höhe ein Übertritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Gewebe und damit eine Konzentrationszunahme des Blutes eintritt (vgl. die weiter unten mitgeteilten Respirationsversuche), und wie ich aus einem Citat bei Meissen sehe, ist eine ähnliche Auffassung bereits früher von Bunge geäufsert worden.

Die Versuche, die Wirkung des Höhenklimas im luftverdünnten Raume zu studieren, müssen nach den Untersuchungen von N. und L. Zuntz, Schumburg, A. und J. Löwy auf dem Monte Rosa aufgegeben werden, und speziell haben diese Autoren meine ursprüngliche Angabe, dafs das Blut durch Wasserabgabe eingedickt werde, dadurch widerlegt, dafs sie das Blutserum durchweg in der Höhe wasserärmer fanden.

Auch diese letztgenannten Autoren weisen die Hypothese der Blut-Neubildung mit Entschiedenheit zurück und sind der Ansicht, dafs die ganze Summe der verschiedenen Reize des Höhenklimas in individuell verschiedener Weise einen Einflufs auf den Füllungszustand der Blutgefäfse ausübt, der zu einer abnormen Verteilung der Zellen in den peripherischen Kapillaren führt, die natürlich ohne weiteres schwindet, sobald der Mensch wieder in die Ebene gelangt. Auch Schröder und Meissen führen in mehreren Arbeiten eine Fülle klinischer Momente gegen die Neubildungshypothese an, ohne indes eine sichere positive Erklärung des Phänomens zu geben.

In einer ganz ungeahnten Weise schien sich die ganze Frage zu lösen, als Gottstein zeigte, dafs die Thoma-Zeifs'sche Zählkammer bei niedrigerem Luftdrucke, also in der Höhe, eine Vergröfserung ihres kubischen Inhaltes erfährt dadurch, dafs das aufliegende Deckglas dem wechselnden Luftdrucke folgt und daher bei hohem Luftdrucke tiefer eingedrückt wird und den Raum der Zählkammer verkleinert.

Durch Versuche mit derselben Zählkammer bei verdünnter Luft im pneumatischen Kabinette und ferner mit einer Aufschwemmung abgetöteter Hefezellen, welche z. B. in Berlin und Schömberg (50 resp. 650 m ü. M.) gezählt

wurden und deutliche Zellvermehrung in der Höhe zeigten, hat Gottstein anscheinend erwiesen, dafs ein einfacher technischer Fehler des Zählapparates die Zahl der Zellen bei wechselndem Luftdruck beeinflufst. Auch neuere Untersuchungen mit einer Zählkammer, welche Meissen zum Zwecke des Luftausgleiches mit einem seitlichen Schlitz versehen hat, zeigten bei Untersuchungen durch Gottstein und Schröder, dafs wenigstens bei einer mäfsigen Höhe der Fehler der gewöhnlichen Zählkammer durch den geringeren Luftdruck erklärt werden kann, eine Angabe, welche allerdings von Turban und seinen Schülern bestritten wird.

Wenn wir somit heute auch noch keine einheitliche und sichere Erklärung für das Verhalten des Blutes im Höhenklima geben können, so ist doch für zukünftige Untersuchungen der Weg dahin gewiesen, nicht nur mittels des Thoma-Zeifs'schen Zählapparates das Blut zu untersuchen, sondern vornehmlich den quantitativen Verhältnissen des Blutkörperchen- und Serum-Volumen Aufmerksamkeit zu schenken, sowie auch in exakterer Weise die Minimalzeiten festzustellen, welche genügen, um Veränderungen des Blutes beim Übergange in die Höhe und wiederum beim Abstieg in die Ebene hervorzurufen.

Die Wasserabgabe in der Respirationsluft mufs naturgemäfs unter normalen Verhältnissen einen eindickenden Einflufs auf das Blut im kleinen Kreislauf ausüben, doch haben wir schon bei verschiedenen Kapiteln gesehen, dafs das Blut vorübergehende Wasserverluste schnell wieder ausgleicht; und nach Experimenten von Dastre scheint es, dafs die Trockensubstanz des Blutes nach der Passage durch die Lungen eher niedriger ist, als vorher, dafs das Blut also bereits in der Lunge den Verlust an Wasser in der Exspirationsluft aus der Lymphe und interstitiellen Flüssigkeit deckt. Dastre nimmt demgemäfs an, dafs in der Lunge ein doppelter Vorgang der Deshydratation und Hydratation des Blutes statthat.

Bei Beschleunigung der Respiration, sobald dieselbe eine gewisse Zeit hindurch anhält, kann indes das Blut für diese Zeit vorübergehend wasserärmer werden, wie folgende Versuche zeigen:

Ein 30jähriges Mädchen, an Pyelonephritis und starker Hysterie leidend, zeigte im Zustande allgemeinen relativen Wohlbefindens in dem aus der Vene entleerten Blute:

4,9 Mill. r. Bl., spärlich w. Bl., 19,78% Trockens. d. Bl., 9,54% d. Serum.

Diese Kranke litt an gelegentlich auftretenden Zuständen hysterischer Tachypnöe, und in einem solchen Anfalle, bei welchem 100 Atemzüge in der Minute gezählt wurden, wurde um 11 Uhr morgens, nachdem der Anfall mehrere Stunden gedauert hatte, im Blute konstatiert:

5,11 Mill. r. Bl., 3000 w. Bl., 22,08% Trockens. d. Bl., 9,85% d. Serum.

Banti, Welch, Holt und Prudden, Babes und Gastère, Marchiafava)*) sprechen dafür, dafs Verschleppungen der Pneumoniekokken von der entzündeten Lunge her nicht zu den Seltenheiten gehören. Schliefslich seien noch zu dieser Frage des Cirkulierens der Pneumoniekokken im Blute die Mitteilungen von Foa und Bordoni Uffreduzzi*), Netter und Levy*) erwähnt, welche im Blute von toten Föten, deren Mütter an Pneumonie oder Meningitis gestorben waren, Pneumoniekokken fanden. Bozzolo konnte bei einer Frau, welche im sechsten Monate stillte und von einer Pneumonie mit Endokarditis befallen wurde, in der Milch Pneumoniekokken nachweisen; das Kind blieb gesund.

Nach diesen früheren Untersuchungen waren es verhältnismäfsig nur wenig Fälle von Pneumonie, bei denen sich Bakterien im Blute fanden, es waren meist schwere Erkrankungsfälle, welche als allgemeine Pneumokokkensepsis (H. Cohn) aufgefafst wurden und demnach stets als prognostisch ungünstig angesehen wurden.

Durch Aussaat gröfserer Mengen von Blut haben dagegen in neuerer Zeit verschiedene Autoren so häufig Pneumokokken im Blute Pneumonischer nachgewiesen, dafs man annehmen kann, dafs fast in jedem Falle diese Kokken im Blute cirkulieren.

Es fanden Silvestrini und Sertoli sowie Berghini und Prochaska (letzterer in 50 Fällen) fast ausnahmslos Diplokokken im Blute ihrer Kranken, seltener Streptokokken, während Pane und Päfsler weniger positive Resultate hatten.

Besonders aus der Arbeit von Prochaska geht hervor, dafs das Auftreten der Kokken im Blute keineswegs ein prognostisch so ungünstiges Zeichen ist, wie man früher glaubte.

Rote Blutkörperchen und Hämoglobin. Von den Veränderungen der roten Blutkörperchen infolge der pneumonischen Erkrankung läfst sich folgendes sagen: Schon in den älteren Publikationen von Sörensen, Halla und Tumas findet sich die Angabe, dafs die Zahl der roten Blutkörperchen während des fieberhaften Stadiums nur eine geringe Abnahme zeigt, dafs aber nach der Krise eine stärkere Verringerung, also eine postfebrile Anämie eintritt. Boeckmann fand eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen, welche am stärksten unmittelbar nach der Krise war, Monti und Berggrün konstatierten bei der Lobärpneumonie von Kindern eine Steigerung des spezifischen Gewichts des Blutes, welche mit dem Fortschreiten des Prozesses zunahm. Auf der Höhe der Erkrankung sank das spezifische Gewicht oder blieb stehen, und fiel dauernd mit dem Eintreten der Lösung. Gleichzeitig nahmen in diesem letzten Stadium auch die roten Blutkörperchen an Zahl ab. Sadler fand bei fortlaufenden Zählungen

*) Cit. bei Sittmann (s. Litt.).

ebenfalls im Beginne der Erkrankung normale Zahlen und später Herabsetzung derselben. Auch Leichtenstern konstatierte in Bezug auf den Hb-Gehalt, besonders bei einem atypisch verlaufenden schweren Falle von Pneumonie, eine beträchtliche Verringerung im postfebrilen Stadium.

Untersuchungen von v. Jaksch (1) ergaben für den Eiweifsgehalt des Blutes auf der Höhe der Erkrankung leicht verringerte Werte, während der Eiweifsgehalt des Serum in einigen Fällen etwas erhöht war.

Türk beobachtete bei schwerem Krankheitsverlaufe das Auftreten von Normoblasten, ja sogar von Megaloblasten im Blute, eine Angabe, die wenigstens in Bezug auf die letzteren Formen anderweitig nicht bestätigt ist.

Diese Erfahrungen zusammengenommen, ergiebt sich als Wirkung des pneumonischen Prozesses eine Herabsetzung des Blutes an roten Blutkörperchen und Hb, und diese Verschlechterung der Blutmischung dürfte meines Erachtens wohl auf die Rechnung von zwei Faktoren zu setzen sein. Erstens haben wir allen Grund, anzunehmen, dafs im Verlaufe der Pneumonie ein nicht unbeträchtlicher Teil der roten Blutkörperchen zu Grunde geht, da das häufige Auftreten von Ikterus, der sich in manchen Fällen bekanntlich bis zu schweren Formen steigern kann, und die fast konstante Vermehrung des Hydrobilirubin im Urin mit grofser Sicherheit auf einen über die Norm gesteigerten Untergang von roten Blutkörperchen in der Leber hindeuten. Aufserdem aber spielen hier auch sicher vasomotorische Einflüsse mit, die besonders im kritischen Abfall der Temperatur durch Erschlaffung der feinsten Gefäfse zur Verdünnung des Blutes führen, wie besonders die Untersuchungen von H. Stein bei spontaner und medikamentöser Entfieberung gezeigt haben.

Eine abweichende Anschauung, nämlich dafs die Quantität des Blutes bei der Pneumonie durch das pneumonische Exsudat im ganzen verringert werde, dafs also eine Oligämie eintrete, und dafs ferner auch die Qualität des Blutes durch Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes verschlechtert werde, hat Bollinger vor einiger Zeit auf Grund anatomischer Beobachtungen bei Sektionen Pneumonischer geltend gemacht. Er führt dabei aus, dafs sich bei diesen Sektionen eine der Gröfse des Exsudates entsprechende hochgradige allgemeine Blutarmut nachweisen lasse, welche er als vornehmste Ursache des Herzkollapses und tödlichen Ausganges bei Pneumonie ansieht.

Mit den erwähnten Blutuntersuchungen und sonstigen klinischen Erfahrungen stehen diese Anschauungen nicht in Übereinstimmung, und sowohl nach den mikroskopischen Bildern einer pneumonischen Lunge, wie auch nach den Ermittelungen des Trockenrückstandes einer solchen Lunge, welche trotz des mitgetrockneten Lungengewebes weniger feste Substanz als normales Blut (19,8 %) ergab, mufs man daran festhalten, dafs das pneumonische Exsudat im wesentlichen aus Flüssigkeit und Leuko-

cyten besteht, dafs man also die Quantität des Exsudates keineswegs ohne weiteres von der Gesamtmenge des Blutes in Abzug bringen kann.

Interessant ist die Beobachtung von Jogichefs, welcher bei 10 von 13 untersuchten Pneumonie-Kranken zum Teil kurz vor, zum Teil unmittelbar nach dem Eintreten der Krise, eine vorzeitige, d. h. unmittelbar nach Anfertigung des frischen Blutpräparates eintretende, allgemeine Stechapfelbildung beobachtete, welche aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Einwirkung chemisch reizender Stoffe im Blute zu beziehen ist (vgl. S. 80).

Leukocyten. Das Verhalten der Leukocyten bei der Pneumonie hat seit langem die besondere Aufmerksamkeit der Untersucher gefesselt und eine recht umfangreiche Litteratur gezeitigt. Schon den älteren Ärzten, wie Nasse, war eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten bei Pneumonie aufgefallen, und Virchow war der Ansicht, dafs diejenigen Pneumonien, welche mit einer bedeutenden Schwellung der Bronchialdrüsen verbunden sind, eine Vermehrung der weifsen Blutkörperchen zeigen, und dafs dieselbe um so stärker ist, je reichlicher von den Lungen schädliche Flüssigkeiten den Drüsen zugeführt werden. Es sei hier indes bemerkt, dafs sich nach Sadler in der Litteratur Fälle von Pneumonie finden, bei welchen die Obduktion eine Anthrakose und Verödung der bronchialen Lymphdrüsen ergab, trotzdem intra vitam erhebliche Leukocytose bestanden hatte.

Fast sämtliche Autoren sind darin einig, dafs die meisten Fälle von Pneumonie mit einer Vermehrung der Leukocyten verlaufen, und nur in Einzelheiten bestehen Differenzen.

Von den Anschauungen der einzelnen Untersucher sei hier zunächst die von Halla erwähnt, welcher nur bei zwei sehr schweren letal endigenden Fällen die Leukocytose vermifste und im übrigen angab, dafs die Leukocytose nicht parallel gehe der Höhe des Fiebers. Tumas konstatierte ebenfalls eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten um das Drei- und Vierfache der Normalzahl und gab an, dafs dieselbe noch bis zum dritten Tage der Rekonvalescenz anhalte. Nach v. Limbeck steht die Zahl der Leukocyten im geraden Verhältnisse zur Gröfse der Infiltration der Lunge, und ebenso gaben Monti und Berggrün an, dafs die Stärke der Leukocytose parallel gehe der Ausdehnung des Entzündungsprozesses, aber nicht der Höhe der Temperatur. Rieder schliefst sich auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen der Ansicht von Halla an, dafs die Intensität des Fiebers keinen direkten Einflufs auf die Leukocytose habe und konstatiert, dafs die Vermehrung vorwiegend die polynukleären Formen betrifft, während die eosinophilen relativ vermindert sind. Interessant ist die Angabe von Laehr, dafs bei Pseudokrisen und protrahierter Resolution die Zahl der Leukocyten auffällig hoch bleibt.

Kikodse beobachtete zugleich mit der Temperaturkrise eine Blutkrise, indem mit dem Abfall der Temperatur auch die Leukocyten von der anfänglichen normalen Zahl bis zu subnormalen Werten heruntergingen. Während die Arbeiten von Pick,

Pée, Sadler, Reinert, Bieganski wesentlich eine Bestätigung der Thatsache brachten, daſs die Leukocytose eine sehr häufige Begleiterin des pneumonischen Prozesses ist, wurden durch eine Publikation von v. Jaksch (2) zwei neue Gesichtspunkte in dieser Frage geltend gemacht, welche lebhaftes Aufsehen erregten und von den erwähnten Autoren in verschiedener Weise kommentiert wurden.

Zunächst machte v. Jaksch darauf aufmerksam, daſs die Leukocytenbefunde bei Pneumonie ein erhebliches praktisches Interesse besäſsen, sofern solche Fälle, welche ohne Leukocytose verlaufen, eine schlechtere Prognose darböten, so daſs man aus diesen Blutbefunden zu einer erheblich sichereren Auffassung des Krankheitsfalles gelange. Und zweitens schlug v. Jaksch vor, bei derartigen schweren Pneumonien ohne Leukocytose die schlechte Blutbeschaffenheit dadurch zu verbessern, daſs man den Kranken Leukocytose hervorrufende Mittel verabreiche. Als solche Mittel empfahl er Pilokarpin, Antipyrin, Antifebrin, Nuclëin, und berichtete gleichzeitig über ein günstiges Resultat unter Anwendung von Pilokarpin.

Demgegenüber spricht Maragliano der Leukocytose bei Pneumonie jede prognostische Bedeutung ab, und Tschistowisch erwähnt drei Fälle, in welchen bei dem Vorhandensein einer deutlichen Leukocytose der Exitus letalis eintrat. Über die günstige Beeinflussung der Pneumonie durch Leukocytose sind meines Wissens bisher keine beweisenden Mitteilungen gemacht worden.

Sehr ausführliche Untersuchungen über die Leukocyten bei Pneumonie sind in neuerer Zeit von Türk ausgeführt worden, welcher ebenfalls angiebt, daſs die weitaus gröſste Mehrzahl der Fälle mit ausgesprochener Leukocytose verläuft, welche schon wenige Stunden nach dem Schüttelfroste nachweisbar ist.

Die Stärke der Leukocytose steht in keinem bestimmten Verhältnis zur Schwere der Erkrankung, sehr hohe Zahlen lassen an Komplikationen durch Eiterung denken, abnorm niedrige Zahlen sollen eine schlechte Prognose geben.

Eine Abhängigkeit der Leukocyten von der Höhe des Fiebers besteht nicht, bei Pseudokrisen bleiben die Zahlen meist hoch, oft geht dem Eintritt der Krise ein Absinken der Zahl voraus und sinkt weiter mit dem kritischen Temperaturabfall. Bei Lysis erfolgt die Abnahme langsamer.

An der Vermehrung der Leukocyten sind vornehmlich die polynukleären, neutrophilen Formen beteiligt, mit dem Absinken nehmen dagegen die Lymphocyten relativ zu. Die eosinophilen Zellen sind auf der Höhe der Krankheit fast verschwunden und kehren meist vor der Krise wieder, so daſs ihr Wiederauftreten eine günstige Bedeutung hat.

Ähnlich äuſsert sich Löper über den Verlauf der Leukocytose, nur ist dieser Autor der Ansicht, daſs, wenn die polynukleären Zellen progressiv über 90—95 % der Gesamtzahl steigen, eine absolut schlechte Prognose zu stellen ist.

Paefsler nimmt an, dafs die Leukocytenvermehrung in einem gegensätzlichen Verhältnis zu dem oben erwähnten Auftreten von Pneumokokken im Blute steht, doch ist dies nach den zahlreichen positiven Bakterienbefunden von Prochaska a. a. unwahrscheinlich.

Abnorme Formen der Leukocyten konstatierte Türk schon bei mittelschweren Fällen und zwar sowohl Myelocyten, wie auch einkernige, ungranulierte Zellen, welche sich mit Triacid in ganz auffälliger Weise intensiv sattbraun färben, während der Kern sich mäfsig intensiv färbt — Zellen, welche Türk als „Reizungsformen“ bezeichnet.

Jodophile Substanz fand Livierato in allen Fällen von Pneumonia crouposa, welches extracellulär und innerhalb der Leukocyten vorhanden war. Die Menge desselben wächst nach diesem Untersucher mit dem Höhenstadium der Krankheit und steht in direktem Verhältnis zur Ausdehnung des lokalen Prozesses und zur Höhe der Körpertemperatur. Mit der Abnahme dieser letzteren und der lokalen Erscheinungen vermindert es sich bis zu gänzlichem Verschwinden.

Die Blutplättchen sind nach Türk bei Pneumonie stets sehr vermehrt.

2. Emphysem und Asthma.

Über die Zusammensetzung des Blutes im ganzen liegen bei diesen Krankheitszuständen nur vereinzelte Beobachtungen vor. Becquerel und Rodier fanden keine besonderen Abweichungen der Blutmischung bei Emphysem, auch Leichtenstern fand in vielen Fällen von Emphysem den Farbstoffgehalt des Blutes normal, aber bei solchen Kranken, deren Herzkraft nachliefs und bei denen Hydrops und Cyanose auftrat, regelmäfsig eine Verminderung des Hb-Gehaltes. Peiper konstatierte bei Bronchitis und Emphysem, allerdings unter anderweitigen Komplikationen, wie Nierenstauung, eine Erhöhung des spezifischen Gewichts des Blutes.

Auch bei eigenen Untersuchungen Emphysematöser habe ich zumeist Vermehrung der roten Blutkörperchen gefunden.

Die Verhältnisse der Blutmischung sind hier schwierig zu beurteilen, weil die emphysematöse Erkrankung der Lunge sehr häufig mit anderen Organerkrankungen kompliziert ist, besonders mit Veränderungen der Nieren, wie Schrumpfniere, ferner mit Alkoholismus, chronischem Magenkatarrh etc. Der mangelhafte Ernährungszustand der meisten dieser Kranken prägt sich infolge der zumeist bestehenden Cyanose nicht ohne weiteres in allgemeinem anämischen Äufseren aus, trotzdem dürfte in den meisten dieser Fälle eine mehr oder weniger

starke Blutarmut bestehen, welche indes durch Stauung der Cirkulation verdeckt wird.

Es handelt sich bei der Blutmischung der Emphysemkranken jedenfalls um ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei Herzklappenfehlern kennen gelernt haben. Die Verlangsamung und Stauung des Blutstromes, welche sich in der Erweiterung und Schlängelung der Venen, in der Cyanose und den Stauungserscheinungen vieler Organe ausspricht, führt auch hier zu einer vermehrten Wasserabgabe aus dem Blute, welche wohl zum gröfsten Teil durch vermehrte Verdunstung in der Lunge und von der äufseren Haut zu erklären ist.

Interessant ist die Beobachtung von Leichtenstern, welcher bei Emphysemkranken bei Eintritt von Herzschwäche ein Absinken des Hb-Gehaltes beobachtete, so dafs wir auch hier, wie bei den Herzklappenfehlern, sehen, dafs mit der Abnahme der Herzkraft und des arteriellen Blutdruckes eine Verdünnung des Blutes eintritt, bezüglich deren Erklärung auf S. 485 verwiesen wird.

Bei **Asthma** hat besonders das Verhalten der Leukocyten die Aufmerksamkeit der Untersucher gefesselt. Zuerst wurden von Fr. Müller im Sputum Asthmatischer zahlreiche eosinophile Zellen konstatiert, ein Befund, der von seinen Schülern Gollasch und Fink durch genaue farbenanalytische Untersuchungen bestätigt und erweitert wurde. Fink fand im asthmatischen Sputum so zahlreiche eosinophile Zellen, dafs dieselben bis 65 % aller farblosen Zellen des Auswurfes betrugen. Auch das Blut wurde daraufhin auf eosinophile Zellen untersucht, und Fink fand auch hier eine Vermehrung dieser Zellen bis zu 14,67 % der gesamten Leukocyten gegen 1—2 % im normalen Blute. Von Gabritschewski, welcher diese Befunde bestätigte, wurde eine krankhafte Veränderung der neutrophilen mehrkernigen Leukocyten angenommen, welche infolge derselben an der Emigrationsfähigkeit eingebüfst haben sollten.

Leyden konstatierte ebenfalls das reichliche Auftreten von eosinophilen Zellen im Sputum Asthmatischer, fand dieselben jedoch nicht in allen Fällen im Blute in vermehrter Anzahl vor. v. Noorden berichtet, dafs die eosinophilen Zellen bei Asthmatischen anscheinend nur um die Zeit der Anfälle vermehrt im Blute anzutreffen sind, dafs sie in den anfallsfreien Zeiten wieder aus demselben verschwinden, und dieselben Beobachtungen machte Swerschewski bei längere Zeit hindurch fortgesetzten Bluntuntersuchungen eines Asthmatischen.

Leyden sowohl wie Ad. Schmidt nehmen eine lokale Entstehung der eosinophilen Zellen in der Bronchialschleimhaut

der Asthmatischen an, fassen also das vermehrte Auftreten derselben im Blute, zumal dasselbe nicht bei allen derartigen Kranken zu beobachten ist, als sekundäre Erscheinung auf.

Interessant ist ferner das Verhältnis der eosinophilen Zellen zu den von Leyden im Asthmasputum gefundenen Kristallen — Charcot-Leyden-Robin'schen Kristallen —, auf deren gleichzeitiges Vorkommen schon Müller und Gollasch hingewiesen hatten.

Auch Schmidt und Seifert beobachteten ein gleichzeitiges Vorkommen dieser Zellen und Kristalle im asthmatisch Sputum. Ihre Bildung kommt nach Leyden bei Asthma dadurch zu stande, dafs ein Lymphergufs in die Alveolen und eine Umbildung der eosinophilen Zellen zu Kristallen stattfindet.

Nach Lewy rühren die Kristalle und die eosinophilen Granulationen von derselben Muttersubstanz her, für gewöhnlich beladen sich die Leukocyten mit dieser Substanz und transportieren dieselbe weiter, falls aber zuviel von derselben produziert wird, so wird sie in Kristallform ausgeschieden, wie dies auch postmortal der Fall ist.

Ältere Litteratur.

Auscher u. Lapicque. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895. No. 406.
Bacciochi. Sperimentale. 1893. No. 16/17.
Belfanti. Rif. med. 1890. No. 37.
Bert, P. Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivant sur les hauts lieux. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1882. p. 805.
Biegański. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 433.
Biernacki, E. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 14.
Böckmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1881. Bd. 29.
Bohland. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 18.
Bohr. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 2. 1890. S. 236.
Bollinger. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 32.
Boulay. Des affections à pneumocoques indépendantes de la pneumonie franche. Paris 1891.
Bozzolo. Acad. de méd. de Turin. 1890.
Cohnstein u. Zuntz. Pflüg. Arch. Bd. 42. 1888.
Czerny, A. Arch. f. exper. Path. Bd. 34. 1895. S. 268.
Dastre. Sém. médic. 1893. S. 580.
Egger. Verhandlungen des XII. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1893. S. 262.
Fick, A. Pflüg. Arch. Bd. 60. 1895. S. 589.
Fink, Fr. Beiträge zur Kenntnis des Eiters u. Sputums. Diss. Bonn 1890.
Fraenkel, A. u. Geppert, J. Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.
Gabritschewsky. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1890. S. 83.
Geppert. Charité-Annalen. IX. Jahrg. 1884. S. 283.
Goldscheider. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 14.
Gollasch. Fortschritte der Medizin. 1889.

Grawitz, E. (1) Über die Einwirkung d. Höhenklimas auf die Zusammensetzung d. Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 33. — (2) Charité-Annalen. Bd. 19.
Halla. Zeitschr. f. Heilk. 1883.
Hamburger. Du Bois' Arch. 1892. S. 513. Supplementbd. 1893. S. 157.
Hammerschmidt. Cit. bei Krüger.
v. Jaksch (1). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 207. — (2). Centralbl. f. klin. Med. 1892. Nr. 5.
v. Jaruntowsky u. Schröder. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 48.
Kikodse. Die pathol. Anatomie des Blutes bei der croup. Pneumonie. Dissertation. (Russisch.) 1890.
Kraus, F. 1. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. S. 160. — 2. Einfluſs von Krankheiten auf den respirat. Gaswechsel. Bd. 22. 1893. S. 449 u. 573.
Kraus u. Chvostek. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 6/7.
Krüger, Fr. Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. 1890. S. 452.
Laehr. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 36/37.
Lehmann. Pflüger's Arch. Bd. 58. 1894.
Leichtenstern. Über den Hb-Gehalt des Blutes etc. Leipzig 1878.
Leyden. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1085.
v. Limbeck. 1. Zeitschr. f. Heilk. 1890. — 2. Arch. f. experim. Path. Bd. 35. 1895. S. 309.
Livierato. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 303.
Loewy, A. Pflüg. Arch. Bd. 58. 1894. S. 409.
Maragliano. XI. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Meissen. Deutsche Mediz.-Ztg. 1895. Nr. 73.
Mercier. Arch. de Physiol. Bd. 26. 1894.
Miescher, F. Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe u. Beschaffenheit d. Blutes. Corresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. XXIII. 1893. Nr. 24.
Möller. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 14. S. 542.
Monti u. Berggrün. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 17. Heft 1.
Müller, Fr. s. Fink.
Müntz. Compt. rend. de l'acad. d. sc. T. 112. p. 295. 1891.
v. Noorden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. Heft 1/2.
Orthenberger. Münch. med. Wochenschr. 1888. S. 49.
Ottolenghi. Ref. in allgem. med. Central-Zeitg. 1894. S. 724.
Pée. Dissert. Berlin 1890.
Pick. Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 24.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Röhman u. Mühsam. Pflüg. Arch. Bd. 46. 1890. S. 381.
Sadler. Fortschr. d. Medizin. 1892.
Schmidt, Ad. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
Seifert. Über Asthma. Sitzungsber. d. Würzb. phys. med. Gesellsch. 1892. 20. Febr.
Setschenow. Sitzungsber. d. Wien. Akad. Bd. 36. 1859. S. 293.
Sittmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 323.
Stein. Centralbl. f. klin. Med. 1892. Nr. 23.
Sörensen. Cit. bei Reinert.
Swerschewski. (Russisch.) Ref. i. Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 183.
Tschistowisch. (Russisch.) Ref. i. Petersb. med. Wochenschr. 1894. Bd. 34.
Tumas. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 323.

Viault, F. 1. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. Compt. rend. 1890. T. 111. p. 917. — 2. Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. Ibid. 1891. T. 112. p. 295.

Virchow. Gesammelte Abhandlungen z. wissensch. Medizin. 1856.

Wolff u. Koeppe. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 11 u. Nr. 43. Außerdem: Verhandl. d. XII. Kongr. f. inn. Med. 1893. S. 277.

Zuntz. (1) In Hermann's Handbuch d. Physiol. Bd. IV. Abt. 2. S. 78. — (2) Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. 1895. I. S. 154.

Neuere Litteratur.

Berghini. Clin. med. ital. 1899. Nr. 5.

Cohn, H. D. med. Wochenschr. 1897. Nr. 9.

Gottstein. Über Blutkörperchenzählung u. Luftdruck. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 20. — 2. Allg. med. Central-Zeitung. 1897. Nr. 74. — 3. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 40.

Gottstein u. Schröder. Ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge eine scheinbare oder nicht? Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 27.

De la Harpe. Du Climat d'Altitude. Congrès d'Hydrologie de Clermont-Ferrand. 1896.

Kündig. Über d. Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1897. Nr. 1.

Kraus, Kossler, Scholz. Kongr. f. inn. Med. 1899.

Lewy. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 33.

Loeper. La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche. Arch. de med. exper. 1899. p. 724.

Loewy, A., Loewy, J. und Zuntz. Über den Einfluſs der verdünnten Luft und des Höhenklimas auf d. Menschen. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 66. 1897.

Mallet s. S. 92.

Meissen, E. 1. Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. Wiesbaden b. Bergmann. 1901. — 2. Die Abhängigkeit d. Blutkörperchenzahl v. d. Meereshöhe. Therapeut. Monatshefte. XIII. Jahrg. H. 10. 1899.

Meissen, E. und Schröder, G. Zur Frage der Blutveränderungen im Gebirge. 1. Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 23/24. 2. Ibidem. 1898. Nr. 4.

Meyer, C. F. Ist die Zeiſs-Thoma'sche Zählkammer wirklich vom äuſsern Luftdruck abhängig? 1. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 13. — 2. Über d. Einfluſs d. Lichtes im Höhenklima. Dissert. Basel. 1900. Buchhandlung Lendorf.

Pane. Riforma med. 1899. Nr. 182/3.

Pässler. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 819.

Prochaska. Unters. über die Anwesenheit von Mikroorganismen im Blute bei Pneumoniekranken. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1901. S. 559.

Römisch. Beiträge z. Frage über d. Einwirkung des Höhenklimas auf d. Zusammensetzung d. Blutes. Festschrift zum 50 jähr. Bestehen des Stadtkrankenhauses. Dresden. 1892.

Schaumann u. Rosenquist. Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit. 1. Centralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 22. — 2. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 68. 1897. — 3. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35. 1898.

Schumburg u. Zuntz. Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschl. Organismus. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 63. 1896.

Schröder, G. Die Blutveränderungen im Gebirge u. ihre Bedeutung f. d. gesunden u. kranken Menschen. 1. Deutsche Medizinal-Ztg. 1897. Nr. 81. — 2. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1898. — 3. Ibidem. Nr. 40. 1899.

Silvestrini u. Sertoli. Riforma med. 1899. p. 116.

Suter u. Jacquet. Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1898. Nr. 4.

Turban. Die Blutkörperchenzählung im Hochgebirge auf der Meissen'sche Schlitzkammer. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24. 1899.

Türk. Verhalten d. Blutes bei ak. Infekt.-Krankheiten. Wien. 1898.

XXII. Kapitel.

Erkrankungen der Nieren.

Die ersten exakten Blutuntersuchungen bei Nierenkranken, welche durch Gregory, Bostock und Christison*) ausgeführt wurden, ergaben eine eigentümliche Veränderung des Blutes dieser Kranken, welche sich in starker Verminderung der festen Stoffe des Serum ausprägte, infolge deren die Blutflüssigkeit eine verringerte Dichte zeigte. Diese Angabe wurde von Andral und Gavarret bestätigt.

In umfassenderer Weise wurden sodann von C. A. Schmidt im Anschlufs an seine Blutuntersuchungen bei Cholera- und Ruhrkranken Analysen des Blutes von Nierenkranken ausgeführt, deren wesentliche Ziffern, soweit sie die Gesamtkonzentration betreffen, hier angeführt werden sollen, weil sie ein klares Bild derselben zu geben geeignet sind:

1. Ein 34jähriger Mann, Säufer, von mittlerer Konstitution mit starken Ödemen und Albuminurie zeigte:

spez. Gewicht des Blutes	1,0513
„ „ der Blutzellen . .	1,0848
„ „ des Serum	1,022.

Das Blut enthält: 44,9 % Blutzellen,
55 % Intercellularfluidum (Plasma).

2. Ein 35jähriger kräftiger Mann mit spärlichem, eiweifsreichem Harn, starken Ödemen zeigte:

spez. Gewicht des Blutes	1,0439
„ „ der Blutzellen . .	1,0827
„ „ des Serum	1,0181.

Das Blut enthält: 38,9 % Blutzellen,
61,0 % Intercellularfluidum.

*) Cit. bei Becquerel u. Rodier (s. Litt. 1).

3. Ein 39 Jahre alter Mann mit chronischer Nephritis und starken Ödemen zeigte:

spez. Gewicht des Blutes	. . . .	1,0446
„ „ der Blutzellen	. .	1,0819
„ „ des Serum	. . . .	1,024.

Das Blut enthält: 34,2 % Blutzellen,
65,7 % Intercellularfluidum.

Aus diesen Zahlen geht klar hervor, daſs bei den beobachteten Nierenkranken in verschiedenen Stadien der Nephritis das Blut im ganzen wasserreicher geworden war, daſs die Gesamtmenge der Blutflüssigkeit auf 55—65 % erhöht und das Serum selbst beträchtlich wasserreicher geworden war. Dagegen zeigte sich das spezifische Gewicht der Blutzellen nicht wesentlich verändert.

Nach Schmidt's eigener Ansicht veranlaſst der Eiweiſsverlust der Nierenkranken einen Austritt von Albuminaten aus der Intercellularflüssigkeit des Blutes und eine Zunahme der unorganischen Stoffe. Das gegenseitige Verhältnis der Mineralstoffe, sowie die typische Verteilung von Kalium, Natrium, Phosphor und Chlor auf die morphologischen Elemente des Blutes bleibt unverändert.

Ähnliche Resultate erhielt auch Scherer, welcher bei sechs Blutanalysen von Nierenkranken in verschiedenen Stadien der Erkrankung im Durchschnitt 18,6 % feste Bestandteile und 81,3 % Wasser im Blute und im Serum 6,9 % feste Teile und 93,1 % Wasser ermittelte. Becquerel und Rodier (2) fanden ebenfalls das spezifische Gewicht des Serum auffällig erniedrigt und zwischen 1019 und 1023,5 schwankend.

Auch andere Beobachter aus früherer Zeit, wie Frerichs, Hinterberger, Gorup-Besanez betonten, daſs die Wasserzunahme im Blute von Nierenkranken vornehmlich das Serum betreffe, daſs bei Nephritis also eine Hydrämie vorläge.

Aus den zahlreichen späteren Untersuchungen hat sich im wesentlichen eine Bestätigung dieser Anschauungen ergeben, doch hat sich im übrigen gezeigt, daſs ganz beträchtliche Schwankungen der Blutmischung gerade bei dieser Krankheit zu konstatieren sind.

Die Zusammensetzung des Blutes Nierenkranker scheint — abgesehen von individuellen Verhältnissen — erstens von der Art der Nierenerkrankung abzuhängen, da sich besonders bei Schrumpfniere die Blutmischung wesentlich anders verhält, als bei den Formen parenchymatöser Nephritis. Zweitens bietet das Blut in den einzelnen Stadien dieser Erkrankungen verschiedene Verhältnisse dar, und drittens spielt das Vorhandensein von Ödemen eine wichtige Rolle.

1. **Die chronische parenchymatöse Nephritis** bedingt in den meisten Fällen eine Herabsetzung der Konzentration des Gesamtblutes,

welche mancherlei Schwankungen unterworfen ist. Bei akuten Fällen fand Laache eine stärkere Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen als bei den chronischen Formen, und nach seinen Beobachtungen war die Zahl der roten Blutkörperchen durchschnittlich um 19 %, der Hb-Gehalt dagegen um 26 %, also verhältnismäſsig stärker herabgesetzt. Auch Leichtenstern fand bei Morbus Brightii mäſsige Herabsetzungen des Hb-Gehaltes.

Nach Sörensen ist die Zahl der roten Blutkörperchen bei chronischer Nephritis nur wenig unter die Norm herabgesetzt und beträgt durchschnittlich 4,74 Millionen.

Eine stärkere Zunahme des Wassergehaltes konstatierten Cuffer und Regnard, Rosenstein und Peiper (1), von welchen der letztere bei chronischer und akuter Nephritis hochgradige Herabsetzung des spezifischen Gewichts des Blutes bis zu 1,0263 herunter beobachtete, welche sich nach Besserung der Symptome vier Wochen später auf 1,0549 gehoben hatte. Bei frischer akuter Nephritis fand Peiper dagegen keine Herabsetzung der Dichte, sondern Zahlen von 1,0543 und 1,0574 für das spezifische Gewicht. Felsenthal und Bernhard fanden bei nierenkranken Kindern ebenfalls das spezifische Gewicht des Blutes herabgesetzt.

Reinert konstatierte ebenso wie Laache bei chronischer Nephritis eine mäſsige Herabsetzung der Zahl für die roten Blutkörperchen und eine verhältnismäſsig stärkere Verringerung des Hb-Gehaltes.

Nach v. Jaksch (1) sind die Zahlen der roten Blutkörperchen sowie der Eiweiſsgehalt (aus den N-Werten berechnet) und die Trockenrückstände bei den einzelnen Fällen von chronischer und akuter Nephritis sehr wechselnd.

Nach Bogdanow-Beresowsky sind bei frischeren Entzündungen der Niere sowohl der Hb-Gehalt, wie die roten Blutkörperchen und das spezifische Gewicht herabgesetzt und steigen bei Besserung der Symptome; in chronischen Fällen sollen die Schwankungen nur gering sein.

Verhältnis des Blutes zum Hydrops. Askanazy fand bei ausgedehnten Untersuchungen, daſs bei Nephritiden ohne Hydrops fast ausnahmslos ein normales Gesamtblut und ebenfalls fast normales Serum besteht, daſs dagegen bei sämtlichen hydropischen Nephritiden eine Zunahme des Wassergehaltes im Gesamtblute, wie im Serum eintritt, doch lieſs sich ein Parallelismus zwischen Hydrops und Blutwasser nicht nachweisen. Nur bei Zu- und Abnahme des Hydrops lieſs sich ganz gleichsinnig eine Zu- und Abnahme des Wassergehaltes im Blute nachweisen und dasselbe Verhältnis zwischen Hydrops und Blutvermischung fanden Stintzing und Gumprecht.

Mit Recht macht Askanazy darauf aufmerksam, daſs bei Nephritischen oft infolge von Blutverlust durch den Urin eine anämische Blutbeschaffenheit besteht, so daſs man die Verarmung des Blutes an Zellen nicht immer mit den hydropischen Verhältnissen in Beziehung bringen darf.

Bereits früher hatte Hammerschlag gefunden, daſs das Blutserum nur bei hydropischen Nierenkranken verdünnt, dagegen bei solchen ohne Hydrops von normaler Konzentration sei, auch bei bedeutender Albuminurie, dagegen fanden Benczur und Czatáry, daſs der Hb-Gehalt des Blutes bei Nierenkranken mit starken Ödemen nicht gröſser wird, wenn die Ödeme schwinden, eine Ansicht, der sich auch v. Jaksch anschloſs, und Biernacki konstatierte, daſs bei starken allgemeinen Ödemen eine fast normale Konzentration des Blutes vorkommt.

Dieballa und v. Kétly geben an, daſs bei Morbus Brighti zuerst Hydrops des Blutes, also Hydrämie eintritt, während der Hydrops der übrigen Körpergewebe durch Vermittelung des Bluthydrops zustandekommt. Nach diesen Autoren steht der Hydrops im umgekehrten Verhältnis zum Hb-Gehalte, dem spez. Gewichte und der Zahl der roten Zellen des Blutes, sowie der Tagesmenge des Harns, während er in geradem Verhältnis zur täglichen Eiweiſsmenge des Harns steht.

Die roten Blutkörperchen erleiden bei der chronischen parenchymatösen Nephritis nach meinen Beobachtungen keine morphologischen Veränderungen, sofern nicht Blutungen oder sonstige Komplikationen bestehen. Leichte Gröſsenunterschiede zwischen den einzelnen Zellen sind häufig zu beobachten, es fehlen aber vollständig die Zeichen degenerativer Veränderung, die wir bei der Einwirkung von Blutgiften besprochen haben.

Die Leukocyten zeigen bei unkomplizierten Fällen keine Vermehrung und ebensowenig irgendwelche besondere morphologischen Erscheinungen.

Das Blutserum beansprucht bei diesen Kranken ein besonderes Interesse, da es, wie bereits im Anfange dieses Kapitels erwähnt, von den meisten Untersuchern besonders wasserreich gefunden wurde.

Nur die Angaben von v. Jaksch stehen mit diesen Befunden in Widerspruch, da er bei mehreren Fällen von chronischer Nephritis, und zwar zum Teil solchen mit starkem Hydrops übernormale Zahlen für den Eiweiſsgehalt konstatierte. Da indes diese Zahlen auf den Ermittelungen des Stickstoffgehalts im Serum beruhen, so ist mit groſser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daſs ein mehr oder weniger groſser

Teil des gefundenen Stickstoffes nicht auf Eiweifs, sondern auf retinierten Harnstoff zu beziehen ist.

H. Straufs fand in neueren Untersuchungen bei chronischer parenchymatöser Nephritis stets stark herabgesetzte Werte für Eiweifs-N, während sich bei chronischen interstitiellen Formen fast normale Werte fanden.

Weiterhin berichtet Straufs, dafs der Retentions-N bei chronischer parenchymatöser Nephritis eine geringe, bei interstitieller eine starke Erhöhung im Blutserum zeigt und dafs sich in ganz ähnlicher Weise die quantitativen Verhältnisse für Harnsäure-N und Ammoniak-N im Serum darstellen.

Der Kochsalz- und Aschengehalt des Blutserum zeigt nach Straufs kein bestimmtes Verhalten und ebensowenig der Zuckergehalt.

Bruner giebt an, dafs das Nephritisblut durch eine Verringerung des Natrium-Gehaltes ausgezeichnet sei und dafs auch im urämischen Anfalle keine Vermehrung eintritt.

Der Harnstoffgehalt des Blutes, welcher im normalen Blute 0,01—0,05 % beträgt, ist von verschiedenen Autoren, wie Picard, Spiegelberg, Hoppe-Seyler, Bartels u. a. bei Nephritis im allgemeinen und in besonders starkem Mafse im urämischen Anfalle vermehrt gefunden worden, doch scheint der Harnstoff selbst bei Einführung gröfserer Mengen in die Blutbahn, speziell auch beim Aufpulvern auf die freigelegte Medulla oblongata von Kaninchen (Landois) keine toxische Wirkung zu entfalten.

Kreatinin wurde von Schottin, Perls u. a. im Blute bei Morbus Brighti und urämischen Tieren in vermehrter Menge nachgewiesen.

Die sonstige chemische Untersuchung des Blutes Nierenkranker hat ergeben, dafs die Alkalescenz zu Zeiten ungestörten Allgemeinbefindens unverändert, beim Eintritt urämischer Zustände dagegen beträchtlich herabgesetzt ist (v. Jaksch (2), Peiper, Rumpf, Mya und Tassinari). Auch Brandenburg fand neuerdings die Alkalispannung bei Urämie beträchtlich herabgesetzt. Watjoff fand Steigerung des Fettgehaltes im Blute bei unkomplizierter Nephritis.

Über das Verhalten der molekulären Konzentration des Blutes bei parenchymatösen Nierenentzündungen sind in der letzten Zeit zahlreiche Untersuchungen von v. Koranyi, Strubell, Lindemann, M. Senator, H. Straufs u. a. angestellt worden, welche mit ihren Ergebnissen eine hohe Bedeutung für die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten erlangt haben.

Eine ausführliche Darstellung dieser Verhältnisse würde über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, ich verweise deshalb auf die Schriften der genannten Autoren und besonders auf das kürzlich erschienene Buch von H. Straufs, welches alle einschlägigen Fragen zusammenfassend behandelt.

Hier sei nur in Kürze erwähnt, dafs die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren recht verschiedenartige sind, da z. B. v. Koranyi bei chronischer Nephritis ohne Urämie fast immer Erniedrigungen des Gefrierpunktes fand, während Lindemann dies vorzugsweise bei akuter Nephritis und Urämie konstatierte. Nach Lindemann lassen sich aus der Erhöhung des osmotischen Druckes die meisten Befunde bei Urämie in befriedigender Weise erklären.

Über die **Toxicität des Serum** liegen neuere Untersuchungen von H. Straufs vor, welcher nach sorgfältiger Würdigung der in der Litteratur hierüber vorhandenen Mitteilungen auf Grund seiner eigenen Experimente zu dem Schlusse kommt, dafs die Fälle von chronischer interstitieller Nephritis im allgemeinen eine höhere Giftigkeit des Blutserum zeigen, als die Fälle von chronischer parenchymatöser Nephritis.

2. **Die Schrumpfniere, chronische interstitielle Nephritis** zeigt aufser den erwähnten Abweichungen im Chemismus des Serum auch wesentlich andere Verhältnisse der Blutmischung als die parenchymatöse Nierenentzündung. Man kann hier ohne Schwierigkeiten zwei Stadien der Erkrankung unterscheiden, in welchen die Blutmischung ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigt.

Das erste Stadium bildet diejenige, bei unkomplizierten Fällen häufig sehr lange Zeit, in welcher die gesteigerte Herzkraft die durch die Nierenerkrankung bedingten Cirkulationsstörungen auszugleichen im stande ist, in welcher bei geringen Krankheitszeichen eine auffällige Urinvermehrung mit meist geringem Eiweifsgehalt oder sogar ohne denselben besteht. In dieser Zeit bietet die Blutuntersuchung häufig keine abweichenden Erscheinungen dar, vielmehr ist die Gesamtkonzentration, ebenso wie die des Serum und auch die Zahl der roten Blutkörperchen in normalen Grenzen, soweit nicht komplizierende Verhältnisse vorliegen.

Anders ist das Bild jedoch im zweiten Stadium, wenn die Herzkraft nicht mehr hinreicht, um die vorhandenen Widerstände zu überwinden, wenn der hypertrophische linke Ventrikel erlahmt und das ganze Symptomenbild der gestörten Kompensation bei allgemein zunehmendem Marasmus auftritt. In diesem Stadium entwickeln sich diejenigen Veränderungen, welche bereits bei Besprechung der Cirkulationsstörungen (S. 484) erwähnt sind, d. h. es tritt eine

progressive Verdünnung des Blutes durch Wasserzunahme auf, welche gerade hier bei Schrumpfniere besonders hohe Grade anzunehmen scheint, da z. B. Laache und Leichtenstern bei solchen Kranken abnorm niedrige Werte für rote Blutkörperchen und Hb beobachteten.

Litteratur.

Askanazy. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. 1897. S. 385.

Astaschewsky. Petersb. med. Wochenschr. 1881. Nr. 27.

Becquerel u. Rodier. (1) Zusammensetzung d. Blutes. Erlangen 1845. — (2) Gaz. méd. de Paris. 1846.

Benczur u. Czatáry. Über das Verhältnis der Ödeme zum Hb-Gehalt des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890. S. 478.

Biernacki. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894. S. 460.

Bogdanow-Beresowsky. Die Veränderungen des Blutes bei Nierenkranken. Vorl. Mitteil. St. Petersb. med. Wochenschr. 1895. (26.)

Bouchard. Leçons sur les autointoxications. Paris 1887.

Bruner. Centralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 18.

Brandenburg. D. med. Wochenschr. 1902. Nr. 5.

Dieballa und v. Kétly. Über die Wechselbeziehung von Albuminurie, Hydrämie und Hydrops bei Brightikern. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. 1898. S. 76.

Felsenthal u. Bernhard. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 17. 1894.

Feltz u. Ritter. De l'urémie expérimentale. Paris 1881.

Frerichs. Bright'sche Nierenkrankheit. Braunschweig 1851.

Gorup-Besanez. Arch. f. physiol. Heilk. 1849.

Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892.

Hinterberger. Arch. f. physiol. Heilk. 1849.

Hoppe-Seyler. Physiol. Chemie. Berlin 1881.

Hughes u. Carter. A clinical and experim. stud. of uraemia. Amer. journ. of med. science. 1894. Aug. u. Sept.

v. Jaksch. 1. Zusammensetzung d. Blutes gesunder u. kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 187. — 2. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1887. — 3. Über d. klin. Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure u. Xanthinbasen im Blute. Berlin 1891.

v. Koranyi. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33.

Laache. Die Anämie. Christiania 1883.

Landois. Die Urämie. Wien u. Leipzig 1891.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes. Leipzig 1878. S. 88.

Lindemann. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. 1899. S. 1.

Mya u. Tassinari. Arch. per le scienze med. 1886. Vol. IX. Nr. 20.

Peiper (1). Das spez. Gew. d. menschl. Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 1891. Nr. 12. — (2) Alkalimetr. Unters. d. Blutes. Virch. Arch. Bd. 116. 1889. S. 337.

Perls. Berl. klin. Wochenschr. 1868. Nr. 19.

Picard. De la présence de l'urée dans le sang. Strafsburg 1856.

Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891. S. 199.

Rosenstein, S. Die Pathologie u. Therapie d. Nierenkrankheiten. Berlin 1886.

Rumpf. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 441.

Scherer. Virchow's Arch. Bd. X. 1848.

Schmidt, C. A. Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.

Schottin. Beitrag zur Kasuistik der Urämie. Arch. f. phys. Heilk. Bd. 12. 1853. S. 170.

Senator, M. D. med. Wochenschr. 1900. Nr. 3.

Sörensen. Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer etc. Kjøbenhavn 1876.

Spiegelberg. Arch. f. Gynäkol. Bd. I. 1870.

Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt u. Trockensubstanz des Blutes beim gesunden u. kranken Menschen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 265.

Straufs, H. Die chron. Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902.

Strubell. Verhandl. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.

Thudichum. Compt. rend. T. 106. 1888. S. 1803.

Voit. Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. 1868. S. 140.

Watjoff. D. med. Wochenschr. 1897. S. 559.

XXIII. Kapitel.

Infektionskrankheiten.

A. Allgemeines.

Der eigentümliche Verlauf der meisten Infektionskrankheiten mit dem oft plötzlich einsetzenden hohen Fieber, den schnellen Schwankungen zwischen hohen und niederen Temperaturgraden, mit dem Darniederliegen der Appetenz und Nahrungsaufnahme bei zumeist gesteigertem Stoffzerfall im Organismus, sowie mit verschiedenartigen Organerkrankungen und Veränderungen der Funktion derselben, macht es von vornherein wahrscheinlich, dafs bei vielen dieser Krankheiten schwere Störungen der Säfte- und Blutmischung eintreten müssen.

Wenn trotzdem über die Blutmischung bei den meisten Infektionskrankheiten noch wenig Klarheit herrscht, so liegt dies erstens daran, dafs Schwankungen der Blutzusammensetzung gerade bei diesen Erkrankungen infolge des wechselvollen Verlaufes bei ein und demselben Kranken häufig in auffälliger Weise auftreten und infolgedessen sich widerspruchsvolle Angaben in der Litteratur hier besonders reichlich finden. Zweitens hat sich gerade auf diesem Gebiete im Laufe der letzten Jahre das Interesse bei Blutuntersuchungen so vorwiegend auf bakteriologische Fragen konzentriert, dafs die Verhältnisse der Gesamtmischung des Blutes dabei anscheinend nicht entsprechend berücksichtigt sind.

Bakteriologisches. Bekanntlich wurde eine der ersten bakteriologischen Entdeckungen gerade im Blute und zwar bei milzbrandkranken Rindern im Jahre 1849 von dem Barmer Arzte Pollender gemacht, welcher in demselben feine stäbchenartige Gebilde fand, eine Entdeckung, die kurz darauf, unabhängig von der ersten, ebenfalls von Brauell gemacht wurde. Hieran schlofs sich im Jahre 1873 die nicht minder wichtige Entdeckung der Spirille des Rekurrensfiebers

durch Obermeier, und gerade diese beiden Bakterien, welche vor der eigentlichen bakteriologischen Epoche entdeckt sind, spielen bis heute unter all den vielen Bakterien, welche man im Blute gefunden hat, mit die erste Rolle in Bezug auf die Leichtigkeit und Sicherheit des Nachweises, sowie die klinisch-diagnostische Bedeutung.

Es sind dann später die verschiedensten Bakterien im Blute nicht nur bei Infektionskrankheiten gefunden worden, und wir haben bereits bei Besprechung der perniciösen Anämie, der Leukämie und Pseudoleukämie gesehen, dafs man auf Grund dieser Befunde alsbald den weitgehenden Schlufs gezogen hat, dafs auch diese erwähnten Krankheiten als bakterielle Infektionskrankheiten aufzufassen seien.

Es sind indes bei bakteriologischen Blutuntersuchungen folgende zwei Punkte zu berücksichtigen, welche zur Vorsicht gegenüber manchen Befunden von Keimen im Blute mahnen:

1. **Die Technik der Untersuchungen des Blutes auf Bakterien** bietet erhebliche Schwierigkeiten dar. Zunächst ist hier die Untersuchung frischer Blutströpfchen zu erwähnen, welche bei Milzbrand-Infektion und Rekurrens schon bei Betrachtung mit stärkeren Trockensystemen die Bakterien deutlich erkennen läfst, in allen anderen Fällen aber resultatlos bleibt, da die sonstigen pathogenen Mikroorganismen nicht ohne weiteres von Krüppelformen und Zerfallskörperchen im Blute zu unterscheiden sind, welche nicht nur die sog. Molekularbewegung, sondern anscheinend infolge von Kontraktilität ihrer Substanz auch Eigenbewegungen zeigen können.

Nicht viel anders verhält es sich mit Trockenpräparaten des Blutes, welche mit bakterienfärbenden Stoffen behandelt sind. Auch hier finden sich Zerfallskörperchen im Blute, und zwar wohl besonders Abkömmlinge der Kernsubstanzen, welche die basischen Anilinfarbstoffe ebenso aufnehmen, wie die Bakterien und daher infolge ihrer rundlichen Gestalt sehr leicht kleinste Kokken, manchmal aber auch kleine Stäbchen vortäuschen können.

Es ist infolgedessen unumgänglich notwendig, die Untersuchung des Blutes auf Bakterien durch Übertragung von Blutproben auf Nährböden oder auf Versuchstiere auszuführen, und auch hier sind noch erhebliche Schwierigkeiten zu berücksichtigen.

Dieselben beruhen darauf, dafs erstens beim Übertritt eines Blutströpfchens auf die, wenn auch noch so gut gereinigte und desinfizierte Haut immer die Möglichkeit einer Verunreinigung des Blutes mit Keimen gegeben ist, weil die Haut überaus schwer von allen anhaftenden Keimen zu säubern, und auch während der für die Impfung unvermeidlich not-

wendigen Zeit ein Hinauffallen von Keimen aus der Luft sehr leicht möglich ist.

Zweitens aber liegt die Schwierigkeit darin, dafs wohl nur bei sehr wenigen Krankheiten, bei welchen man Spaltpilze im Blute antrifft, dieselben darin so massenhaft enthalten sind, dafs man Aussicht hat, in jedem Blutströpfchen ein oder mehrere Exemplare derselben zu erhalten, wie es zum Beispiel bei der Febris recurrens thatsächlich häufig der Fall ist.

In der Mehrzahl der untersuchten Fälle sind vielmehr die Bakterien nur in geringer Zahl im Blute kreisend anzutreffen, und es mufs deshalb immer als ein Glücksfall betrachtet werden, wenn es gelingt, in einem oder auch mehreren kleinen, einer Incision entquellenden Tröpfchen wirklich Bakterien zu finden.

Diese Schwierigkeiten werden wohl den meisten Untersuchern, welche sich mit der Bakteriologie des Blutes beschäftigt haben, entgegengetreten sein, und sie haben z. B. Scheurlen dazu geführt, Glasröhren von 1 ccm Inhalt an einem Ende spitz auszuziehen, zu sterilisieren, die ausgezogene Spitze mit einer sterilen Pincette abzubrechen, und dieses Ende, nach gehöriger Desinfektion der Haut, durch dieselbe in eine der oberflächlichen Armvenen einzuführen und hier das Gläschen zu füllen, worauf es zugeschmolzen und in beliebiger Weise zu bakteriologischen Zwecken benutzt werden kann.

Einfacher und noch dazu schmerzloser, sowie auch ohne die Möglichkeit des Abbrechens der fein ausgezogenen Spitze — was doch bei derartigen Glaskanülen vorkommen kann — ist es, wenn man die Punktion der Vene mit einer Metallkanüle vornimmt, wie dies auf S. 8 beschrieben ist. Es ist hierbei die Gefahr einer Verunreinigung des Nährbodens nahezu völlig ausgeschlossen, indes ist naturgemäfs zu berücksichtigen, dafs im venösen Kreislauf vielleicht spärlicher Bakterien vorhanden sind, als im Kapillargebiet. Immerhin sprechen zahlreiche positive Bakterienbefunde bei verschiedenen Infektionskrankheiten für die Brauchbarkeit dieses Verfahrens.

2. **Ein positiver Befund von Bakterien im Blute,** selbst wenn er mit zuverlässigen Methoden in unzweifelhafter Weise erhoben ist, beweist noch nicht, dafs ein ursächliches Verhältnis zwischen dem gefundenen Bakterium und der vorliegenden Krankheit obwaltet.

Abgesehen davon, dafs bakterielle Infektionen als Accidentien zu den verschiedensten Erkrankungen hinzutreten können, haben die neueren Untersuchungen von Nocard, Ettlinger, Porcter und Desoubry vornehmlich bei Tieren ergeben, dafs Mikroorganismen

während der Verdauung aus dem Darm in den Chylus und die Cirkulation gelangen können, wobei nach Nocard besonders bei starkem Fettgenufs ein reichlicher Übertritt von Bakterien erfolgt. Im nüchternen Zustande soll das Blut steril sein, oder nur geringe Mengen von Bakterien enthalten, da die Lunge und andere Organe als Filter für die Mikroorganismen dienen. Beim Menschen sollen nach Beco während einer protrahierten Agone Bakterien aus dem Darme in das Blut übertreten, und besonders das Bacterium coli commune soll bei einer grofsen Zahl von Menschen vor dem Tode in die Cirkulation gelangen und sich vorzugsweise in der Milz, dem Knochenmark, der Leber und Schilddrüse vermehren.

Diese Angaben sind sehr beachtenswert und fordern gerade rücksichtlich des in letzter Zeit so vielfach vorgefundenen Bacterium coli zu grofser Vorsicht in Bezug auf Verwertung nach ätiologischer Richtung hin auf. Auch die bei mehreren der folgenden Infektionskrankheiten erwähnte Beobachtung, dafs sich Bakterien besonders in letal verlaufenden Fällen sub finem vitae im Blute finden, steht mit den Angaben von Beco in Übereinstimmung.

Wirkungen der Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte auf das Blut. Die allgemeine Zusammensetzung des Blutes kann durch bakterielle Infektionen nach mehreren Richtungen hin gestört werden, und zwar ist hier zuerst die Beobachtung von Bouchard zu erwähnen, welcher nach Injektion sterilisierter Kulturen des Bacillus pyocyaneus eine Kontraktion der Gefäfse der Retina beobachtete und daraus eine Reizwirkung der Toxine dieses Pilzes auf das vasomotorische Centrum folgerte.

Auch Gley und Charrin nehmen für die Stoffwechselprodukte des Bacillus pyocyaneus eine Einwirkung auf die Gefäfsinnervation an, glauben aber, dafs es sich hierbei um eine Paralyse der vasodilatatorischen Centren handelt.

Da wir an den verschiedensten Stellen die Einwirkung derartiger vasomotorischer Reizerscheinungen auf die Blutmischung besprochen haben, so genügt es hier, darauf hinzuweisen, dafs wir nach den erwähnten Beobachtungen eine Zunahme der Konzentration des Blutes durch Einführung der Toxine des Bacillus pyocyaneus zu erwarten haben.

Hiermit stehen durchaus in Übereinstimmung die Resultate, welche Gärtner und Roemer bei Messungen der Lymphbewegung im Gefolge von Bakterien- resp. Toxin-Einwirkungen nach dem Vorbilde der von Heidenhain erprobten Methoden gewannen. Die genannten Autoren fanden hierbei, dafs Extrakte des Bacillus pyocyaneus, des

B. Specielles.

1. Typhus abdominalis.

Bakteriologisches. — Beim Abdominaltyphus hat man in Rücksicht auf die häufigen Schwierigkeiten, welche hier der sicheren Diagnose entgegenstehen, versucht, durch den Nachweis von Typhusbacillen im Blute in einfacher und sicherer Weise die Diagnose zu erhärten; und es läſst sich nicht bezweifeln, daſs es sowohl für die sichere Erkennung einzelner ungewisser Krankheitsfälle wie auch für eine frühzeitig zu treffende Prophylaxe sehr erwünscht wäre, wenn man auf diese Weise zu einer zuverlässigen Diagnose gelangen könnte, zumal der Nachweis der Typhusbacillen aus den Faeces zeitraubend ist und auf Schwierigkeiten stöſst.

Von vornherein müssen diese Untersuchungen recht aussichtsvoll erscheinen, da vielfache Erfahrungen über metastatische Verschleppungen der Typhusbacillen nach entfernten Organen vorliegen, und da besonders die Milz sich in der Mehrzahl aller Fälle als ein solches Depot eingewanderter Typhusbacillen erweist. Gerade aus der Milz haben zuerst Chantemesse und Vidal durch Punktion mit einer Pravazschen Spritze Gewebssaft entnommen, verimpft und zwar mit sieben positiven Resultaten unter zehn untersuchten Fällen. Auch spätere Untersucher wie Redtenbacher und Neisser haben bei Milzpunktionen in der Mehrzahl der Fälle Typhusbacillen gefunden. Weit weniger zuverlässig aber haben sich die Untersuchungen des Blutes Typhöser erwiesen, welche teils am Kapillarblute einer beliebigen Stelle der Haut, teils am Blute der Reseolen oder am Venenblute angestellt wurden.

Während eine Reihe von Forschern wie Gaffky, Seitz, Lucatello zu gänzlich negativen Resultaten bei ihren Blutuntersuchungen gelangten, und andere wie Rütimeyer, Wiltschour, Fränkel und Simmonds, ich selbst und Menzer nur in vereinzelten Fällen im Roseolenblute positive Erfolge aufweisen konnten, gelang es Neuhaus in neun Fällen unter fünfzehn, aus dem Roseolenblute Typhusbacillen zu kultivieren. Auch Sudakoff und Thiemich haben etwas bessere

Resultate erhalten, und zwar fand der letztere bei sieben Typhösen dreimal die Typhusbazillen im Blute der Roseolen und einmal im Venenblute. Gänzlich negative Resultate bei Untersuchungen des Roseolenblutes hatten dagegen Chantemesse und C. Vidal, Janowski, Merkel und Goldschmidt.

Diese ungünstigen Erfolge der früheren Autoren beruhen, wie Neufeld gezeigt hat, darauf, dafs die bakterizide Kraft des Blutserum bei der Übertragung des Blutes auf feste Nährböden nicht berücksichtigt wurde, und es ist nötig, diese Wirkung dadurch zu vermeiden, dafs Blut und Gewebssäfte auf gröfsere Mengen flüssiger Nährböden (Bouillon) übertragen werden.

Besonders die Aussaaten von Roseolenblut sind bei der Neufeld'schen Methode in neuester Zeit sehr häufig positiv ausgefallen. So hatte Neufeld selbst bei 14 Fällen 13 positive Erfolge, Curschmann unter 20 Fällen 14 positive, Scholz und Krause bei 16 Fällen 14 positive Ergebnisse.

Auch mit der Aussaat von Blut aus der punktierten Vene (10—30 Tropfen auf 300 ccm Bouillon) hatten Auerbach und Unger unter 10 Fällen 7 positive Erfolge und Castellani unter 14 Fällen 12 positive Erfolge.

Auch Widenmann empfiehlt diese bakteriologischen Blutuntersuchungen für die klinische Diagnose und giebt für die Technik folgende bemerkenswerten Vorschriften:

Wichtig ist, dafs man möglichst junge Roseolen zur Abimpfung wählt, dafs man nach der Reinigung der Haut mit Äther und Alkohol die Roseole durch Drehen der Skalpellspitze aufkratzt, rasch und möglichst ohne Blutübertragung das Skalpell in steriler Bouillon abspült und dafs man stets mehrere Roseolen abimpft. Man kann nach Neufelds Vorgang das aus der Bouillon wieder entnommene Messer dazu benutzen, um das nach dem Anstechen der Roseolen austretende Blutströpfchen aufzunehmen und auf Glycerinagar abzustreichen, worauf man das Kondenswasser über die schräge Fläche spült. Man wird dabei beobachten, dafs der Agar häufig steril bleibt oder nur im Kondenswasser Wachstum aufweist, während die Bouillon schon nach 6 bis 8 Stunden im Brütschrank eine diffuse Trübung aufweist, welche bei der mikroskopischen Untersuchung aus lebhaft beweglichen Stäbchen besteht. In günstigen Fällen kann es so gelingen, aus jedem Fleck Bacillen zu züchten. Nicht zu vermeiden ist öfters eine Verunreinigung mit Staphylokokken, welche bei allen bakteriologischen Blutuntersuchungen, wo das Impfinstrument die Haut passiert, häufig getroffen werden. Trifft man bei einer Serie von Roseolenabimpfungen nur Staphylokokken, so hat man Grund zu der Annahme, dafs die betreffenden „Roseolen“ keine solchen typhöser Natur waren. Die gefundenen Bacillen werden durch die üblichen Methoden (Mangel der Gasbildung in Traubenzuckerbouillon und Traubenzuckeragar, Mangel der Indolbildung in Peptonwasser, farbloses Wachstum auf der Kartoffel, Verhalten in Lakmusmolke, auf Neutralrotagar, Agglutinierung durch stark verdünntes Typhusserum) identifiziert. Da indessen Kolibacillen bei diesem Verfahren sich leicht vermeiden lassen und, wie es scheint, auch von den bisherigen Untersuchern nicht

getroffen wurden, ist bei dem Wachstum stark beweglicher Stäbchen die Diagnose so gut wie gesichert. Der aus den Krypten der Haut stammende, öfters getroffene Staphylococcus albus stört bei der Anstellung der Agglutinationsprobe mit der primären Bouillonkultur nicht.

Die Gruber-Widal'sche Reaktion, deren Methodik auf Seite 18 und 19 erläutert ist, gehört nicht eigentlich in den Rahmen dieses Buches. Die Litteratur über diese Reaktion ist derartig umfangreich geworden, dafs zu ihrem Studium auf die Lehrbücher der Bakteriologie und speziellen Pathologie verwiesen werden mufs.

Nur so viel sei hier in Kürze über den diagnostischen Wert dieser Reaktion auf Grund fremder und eigener Beobachtungen hervorgehoben, dafs, wenn ein positiver Ausfall des Phänomens der Immobilisierung und Agglutinierung der Typhusbacillen bei einer Verdünnung von 1:50 angenommen wird, der positive Ausfall der Reaktion wohl mit Sicherheit als beweisend für das Bestehen eines Typhus angesehen werden mufs, dafs aber andererseits ein negativer Ausfall der Probe nicht das Fehlen einer typhösen Infektion beweist, dafs vielmehr sehr häufig bis in die zweite Krankheitswoche, ja selbst bis zum Ablauf des Fiebers negative Resultate mit der Widalschen Probe erhalten werden, so dafs hierdurch der diagnostische Wert derselben sehr erheblich eingeschränkt wird. Aufserdem kann nach E. Kraus durch Komplikation mit Pneumonie die agglutinierende Wirkung des Typhus-Serum aufgehoben werden, und auch hierdurch erleidet die Widal'sche Reaktion eine starke Einschränkung ihrer praktischen Bedeutung, da Komplikationen mit Pneumonie ja gerade besonders häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Rote Blutkörperchen. — Die Zusammensetzung des Blutes erleidet im Verlaufe des Abdominaltyphus, besonders bei den protrahierten Formen desselben, unzweifelhaft eine Verschlechterung. Die Kranken werden anämisch je nach der Schwere der Erkrankung, erholen sich aber in der Regel mehr oder weniger schnell und vollständig wieder, so dafs ein dauernder anämischer Zustand nicht zurückbleibt. Dementsprechend ergeben auch die Zählungsresultate der roten Blutkörperchen mäfsige Abnahme derselben, welche zumeist schon im Beginne der Erkrankung zu beobachten ist und bis zur Rekonvalescenz weiter fortschreitet, worauf dann wieder ein allmählicher Anstieg der Zahl der roten Blutkörperchen erfolgt. Die älteren Untersuchungen von Becquerel und Rodier, Lecanu, Simon, Popp und Otto*) ergaben im wesentlichen eine Verminderung der roten Blutkörperchen,

*) Cit. bei Leichtenstern, Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes. Leipzig. 1878. S. 68.

welche um so stärker war, je mehr die Krankheit fortschritt. Zählungen von Sörensen, Zäslein, Halla, Arnheim, Tumas, Buchmann und Wilcocks finden sich in dem Werke von Reinert*) ausführlich erwähnt. Man mufs indes m. E. an die Schwierigkeiten denken, welche der Verwertung von Zählungsresultaten bei einer Krankheit entgegenstehen, die in ihrem Verlaufe so wechselnde Temperaturen zeigt wie der Abdominaltyphus, während gleichzeitig durch Wochen hindurch eine an Calorien ungenügende Nahrung gereicht wird. Ich selbst habe bei Bestimmung des spezifischen Gewichts des Blutes Typhöser verschiedene Resultate vor und nach der Abkühlung des Körpers durch kalte Bäder erhalten, wobei die Reizungen des vasomotorischen Nervensystems mit ihrem Einflusse auf den Flüssigkeitsgehalt des Blutes in ganz besonders prägnanter Weise hervortraten, derartig, dafs unmittelbar nach der Einwirkung der kalten Bäder das spezifische Gewicht erheblich stieg, der Wassergehalt des Blutes sich also verminderte.

Am wichtigsten scheinen mir die Zählungsresultate zu sein, welche in der Rekonvalescenzperiode von Laache, Tumas und Halla angestellt sind, und Verminderung der roten Blutkörperchen um 17—18 $^0/_0$ (Laache), und 50 $^0/_0$ (Halla) ergaben. Auch Sadler fand in den späteren Stadien beträchtliche Herabsetzung der Zahlen für die roten Blutkörperchen, und neuere Untersuchungen von Türk bestätigen diese Angaben.

Die morphologischen Verhältnisse der Erythrocyten fand ich in unkomplizierten Fällen stets völlig normal. Niemals fanden sich körnig degenerierte Zellen oder Poikilocyten, dagegen konnte Jogichess bei manchen unserer Kranken Reizwirkungen an den Erythrocyten in Form frühzeitiger Stechapfel-Bildung konstatieren.

Ich möchte aus meinen Untersuchungen schliefsen, dafs beim unkomplizierten Typhus direkte Blutgifte, d. h. Stoffe, welche die roten Zellen angreifen, nicht gebildet werden, sondern dafs die Anämie vorzugsweise durch den gesteigerten Stoffzerfall infolge des langdauernden hohen Fiebers und durch die gleichzeitige protrahierte Unterernährung bedingt wird.

Hämoglobin. — In Bezug auf den Hämoglobingehalt beobachteten die meisten der erwähnten Autoren ein im Verhältnis zur Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen noch stärkeres Absinken in der Rekonvalescenz, im fieberhaften Stadium dagegen, ebenso wie Quincke, geringe Veränderungen. Die Untersuchungen Leichtensterns ergaben während der ersten bis dritten Woche, solange überhaupt das Fieber dauerte, keine Veränderungen des Hb-Gehalts; da-

---

*) Zählung der Blutkörperchen. Tübingen 1891.

gegen sinkt nach Leichtenstern mit dem Aufhören des Fiebers der Hb-Gehalt beträchtlich; es stehen also diese Untersuchungen mit den Zählresultaten der roten Blutkörperchen in guter Übereinstimmung.

Leukocyten. — Das Verhalten der Leukocyten beim Abdominaltyphus ist insofern von besonderem Interesse, als hier, im Gegensatz zu den meisten fieberhaften Krankheiten, in der Regel der Fälle eine Vermehrung der weifsen Blutkörperchen nicht zu konstatieren ist, obwohl man gerade bei dieser Erkrankung, welche mit einer so starken Reizung der drüsigen Elemente einhergeht, nach der Theorie Virchow's eine ganz besonders stark ausgeprägte Leukocytose erwarten sollte.

Wenn sich in der früheren Litteratur die Angabe findet, dafs der Typhus Leukocytose hervorbringe, so haben doch die zum Teil sehr umfangreichen Zählungen von Halla, Tumas, v. Limbeck und Rieder in übereinstimmender Weise das Fehlen einer Leukocytose bei dieser Erkrankung als Regel, in einigen Fällen sogar erheblich subnormale Zahlen der weifsen Blutkörperchen ergeben, Resultate, die ich durch eigene Beobachtungen bestätigen kann. Auf der anderen Seite mufs ich mit v. Jaksch konstatieren, dafs entzündliche Komplikationen des Typhus, besonders pneumonische Infiltrate, zumeist zum Auftreten von Leukocytose führen, während Halla und v. Limbeck selbst unter diesen Umständen keine Leukocytose beobachten konnten.

In neueren Untersuchungen sind nicht sowohl die absoluten Zahlen der Leukocyten bei Typhus, sondern daneben die Mischungsverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten ermittelt worden, und zwar haben Türk und Naegeli dabei als wichtigstes Ergebnis eine auffällige Verschiebung im Verhältnis der neutrophilen zu den Lymphocyten gefunden, welches sich nach Naegeli, der in ca. 50 Fällen diese Frage in sorgfältiger Weise geprüft hat, folgendermafsen darstellt:

Im ersten Stadium, während des Fieberanstieges, besteht wahrscheinlich eine neutrophile Leukocytose mäfsigen Grades, welche nach wenigen Tagen einer Verminderung der Neutrophilen und der Lymphocyten Platz macht. Im zweiten Stadium (Continua) erfolgt eine weitere Verminderung der Neutrophilen und Lymphocyten; letztere erfahren häufig am Ende dieses Stadiums eine Vermehrung. Diese Zunahme der Lymphocyten steigert sich während des dritten Stadiums (Remissionen), während die Zahl der Neutrophilen noch tiefer sinkt. Im vierten Stadium (Lysis) noch tieferer Abfall der Zahl der Neutrophilen und Zunahme der Lymphocyten, so dafs es oft zu einer Kreuzung der Kurven dieser beiden Zellarten kommt. Die Eosinophilen verschwinden meist schon im ersten Stadium, fehlen

im zweiten, fangen am Ende des dritten Stadiums wieder an aufzutreten und steigen im vierten langsam an. In der Rekonvalescenz findet sich (etwa zwei Monate lang) noch eine Lymphocytose, erhebliche Eosinophilie, normale oder leicht vermehrte Werte für die Neutrophilen.

Infolge von Komplikationen, Eiterungen, Pneumonie und Pleuritis nehmen die Neutrophilen meist zu, aber nicht erheblich. Fehlende Leukocytose, trotz Komplikationen, ist ein prognostisch schlechtes Zeichen, ebenso wie das Absinken aller Arten; Nichtverschwinden oder frühes Wiederauftreten der Eosinophilen ist prognostisch günstig. Rezidive bieten dieselben Verhältnisse im einzelnen wie die erste Erkrankung.

Über die Ursachen dieses eigenartigen Verhaltens der Leukocyten herrscht noch keine Klarheit. Während Bohland in Tierexperimenten konstatierte, daſs sowohl Typhuskulturen mit Toxinen dieser Bakterien, wie auch Serum Typhöser bei Einführung in die Blutbahn leukocytenvermindernd (negativ chemotaktisch) wirken, glaubt Naegeli, daſs die Typhustoxine auf die Zellbildung des Knochenmarkes direkt einwirken, da er im Marke der Röhrenknochen Typhöser die neutrophilen Formen gegenüber den homogenen vermindert fand. Diese Hypothese scheint mir indes gewagt, denn es ist schwer zu denken, daſs eine so intensive Toxinwirkung schon in den ersten Stadien der Krankheit, wenn sonstige Zeichen derselben, z. B. die Widal'sche Reaktion, noch gar nicht vorhanden sind, sich gerade im Knochenmarke und hier wieder gerade an den neutrophilen Zellen äuſsern sollte.

Läſst man diese Theorien bei seite, so kann man sich der Ansicht von Naegeli wohl anschlieſsen, daſs dem gegensätzlichen Verhalten der beiden Hauptleukocytenformen, nämlich der Verminderung der Neutrophilen und der steigenden Vermehrung der Lymphocyten eine Bedeutung für die Diagnose des unkomplizierten Typhus beizulegen ist, wenn ich auch nicht so weit gehen würde, dieses Verhalten der Leukocyten als positiv beweisend anzusehen, wenn sich aus dem Verhalten der Temperatur und sonstigen Symptomen die Diagnose des Typhus nicht aufrecht erhalten lieſse.

Umgekehrt kann eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose bei zweifelhaften Fällen die Diagnose in negativem Sinne sehr folgenschwer beeinflussen, wie z. B. folgender interessante Fall meiner Beobachtung zeigt:

Ein 16 Jahre alter Schlosser wurde am 10. April 1899 auf meiner Abteilung mit entzündlicher Phimose aufgenommen, nach deren Spaltung sich am Frenulum mehrere gangränöse Geschwüre der Glans penis zeigten.

Das anfangs vorhandene Fieber ging nach der Spaltung zur Norm zurück und die Geschwüre verheilten sehr schnell. Trotzdem machte sich vom 21. April ab ein

staffelförmiges Ansteigen der Temperatur bemerkbar, dazu traten Diarrhöen und Auftreibung des Leibes mit allgemeiner leichter Druckempfindlichkeit und eine von Tag zu Tag an Gröfse zunehmende Schwellung der Milz, die deutlich vor dem Rippenrande palpabel wurde.

Da alle Symptome für Typhus sprachen (abgesehen vom Fehlen der Roseola), wurden die Widal'sche Probe und Diazoreaktion wiederholt ausgeführt, jedoch mit negativem Erfolge.

Am 7. Mai zeigte der Patient leichte ikterische Färbung, die Temperatur war unregelmäfsig geworden, die Milz erreichte eine Breite von 17 cm, und eine Blutuntersuchung ergab eine Leukocytose von 30000 Leukocyten in cmm, davon 80% polynukleäre neutrophile, 10% Lymphocyten, 10% Übergangsformen und spärliche Eosinophile.

Dieser Befund entschied meine Diagnose definitiv gegen Typhus für eine septische Erkrankung, und da ich vermutete, dafs in der Milz der Erkrankungsherd säfse, entschlofs ich mich zu einer Punktion dieses Organs und beförderte hiermit einen dicken, übelriechenden Eiter zu Tage, der sich als keimfrei erwies.

Es hatte sich demnach in diesem Falle von dem inzwischen völlig vernarbten gangränösen Schanker ein Milzabscefs entwickelt, der im Anfang ein ungemein typhusähnliches Symptombild erzeugt hatte und die Blutuntersuchung mit dem starken Leukocytenbefunde gab in diesem Falle eine sichere Stütze für die Diagnose auf septische Erkrankung gegen Typhus.

Der Kranke wurde alsbald von Herrn Professor Bessel-Hagen*) operiert und ist späterhin in vollem Wohlbefinden zur Entlassung gekommen.

Das Blutserum fand ich in verschiedenen Fällen wasserreicher als normal, mit einer Trockensubstanz von ca. 9 Prozent und spez. Gewicht von 1026.

Waldvogel berichtet über starke **Erniedrigung des Gefrierpunktes** im Typhus-Blut, die sich besonders in der Rekonvalescenz ausgesprochen vorfand, wo er Werte bis —1,68° vorfand. Waldvogel bezieht diese auffälligen Befunde auf die Cirkulation toxischer Substanzen, die hier in ähnlicher Weise die molekulare Konzentration erhöhen, wie die Stoffe bei Urämie, und bringt diese Substanzen in Zusammenhang mit der Antitoxinbildung im Blute.

Litteratur.

Almquist. Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1887. S. 145.

Auerbach u. Unger. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49. 1900.

Bianchi-Mariotti. Wirkung der löslichen Produkte der Mikroorganismen auf die Isotonie des Blutes. Wien. med. Presse. 1894. Nr. 36.

Bohland. Über die chemotaktische Wirkung der Toxine des Bakt. typhi und des Bakt. coli commune auf die Leukocyten. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 409.

*) Vergl. dessen Publikation im Arch. f. klin. Chir. Bd. 62. 1900. H. 1.

Carbone. Un caso di colo-tifo. Gaz. med. di Torino. 1891. Nr. 23.
Chantemesse. De la septicémie typhoide. La sem. méd. 1890. Nr. 12.
Chantemesse et Vidal. Le bacille typhique. Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1887. p. 146.
Curschmann. Zur Untersuchung der Roseolen auf Typhusbacillen. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 48.
Dunin. Über die Ursachen eitriger Entzündungen u. Venenthrombosen im Verlaufe des Abd.-Typhus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1886. Bd. 39.
Fasching. Zur Kenntnis des Bac. typh. abdom. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 18.
Fraenkel u. Simmonds. 1. Über Typh. abdom. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 1. — 2. Die ätiolog. Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg 1886.
Gaffky. Zur Ätiologie des Abdominaltyphus. Mitteil. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt. 1884. Bd. II.
Giglio. Über den Übergang der mikrosk. Organismen des Typhus von der Mutter zum Fötus. Centralbl. f. Gynäkol. 1890. Nr. 46.
Grawitz, E. Über die Bedeutung des Typhusbacillennachweises für die klinische Diagnose des Abdominaltyphus. Charité-Annalen. 1892. Bd. 17. S. 228.
Halla. Zeitschr. f. Heilk. Bd. IV. S. 198.
v. Jaksch. Über Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Blutes. Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 31—33.
Janowski. Zur diagnost. Verwertung der Untersuchung d. Blutes bezügl. des Vorkommens v. Typhusbacillen. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. V. 1889. Nr. 20.
Kelsch. Pleurésie déterminée par le bacille de la fièvre typhoide. La sem. méd. 1892. Nr. 10.
Kraus, E. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 21. H. 5.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Livierato. Unters. über d. Schwankungen des Glykogen-Gehaltes im Blute gesunder u. kranker Individuen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 303.
v. Limbeck. Klinisches u. Experimentelles über die entzündl. Leukocytose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X. 1890. S. 392.
Lucatello. Sulla presenza del bacillo tifoso nel sangue splencio e suo possibile valore. Cit. in Baumgarten's Jahresber. 1886. S. 176.
Meisels. Über das Vorkommen von Typhusbacillen im Blute und dessen diagnost. Bedeutung. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 21—23.
Menzer. Verwertung des Typhusbacillennachweises für die klin. Diagnose des Abd.-Typhus. Dissert. Berlin 1892.
Merkel u. Goldschmidt. Centralbl. f. klin. Med. 1887. Nr. 22.
Naegeli. D. Leukocyten beim Typhus abdominalis. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXVII.
Neisser. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. S. 93.
Neufeld. Über die Züchtung des Typhusbacillus aus Roseolaflecken nebst Bemerkungen über die Technik bacteriol. Untersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. XXX. S. 498.
Neuhaus. Nachweis der Typhusbacillen am Lebenden. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 6 u. Nr. 24.
Redtenbacher. Über den diagnost. Wert der Milzpunktion bei Typhus abdom. Zeitschr. f. klin. Med. 1891. Bd. 19.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Rütimeyer. Über den Befund von Typhusbacillen aus dem Blute bei Lebenden. Centralbl. f. klin. Med. 1887. Nr. 9.

Sadler. Fortschritte der Medizin. Bd. IX. 1891.

Scholz u. Krause. Über den klin. Wert der gegenwärtig gebräuchl. bakteriol. Untersuchungsmethoden bei Typh. abdom. Zeitschr. f. klin. Med. S. 405.

Seitz. Bakteriol. Studien zur Typhusätiologie. München 1886.

Sittmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 323.

Thayer. Bullet. of John Hopkins Hosp. Baltimore. Vol. IV. p. 30.

Thiemich. Bakteriol. Blutunters. beim Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 34.

Tumas. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 323.

Türk. Klin. Untersuchungen über d. Verhalten des Blutes bei ak. Infekt.-Krankheiten. Wien u. Leipzig 1898.

Waldvogel. Das Verhalten d. Blutgefrierpunktes beim Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr. 1900. S. 735.

Wiltschour. Ätiologie u. klin. Bakteriologie des Typh. abd. Centralbl. f. Bakt. 1890. S. 279. (Ref.)

Widenmann. Die hämatologische Diagnose des Unterleibstyphus. D. militärärztl. Zeitschr. 1901. H. 1/2.

2. Cholera.

Allgemeines. Die Veränderungen der Blutmischung im ganzen, wie sie unter dem Einflusse der Cholera-Diarrhoen eintreten, sind bei Besprechung der Darm-Sekretion S. 462—465 ausführlich erörtert.

Über die Wirkung frisch entzogenen Choleralblutes bei Übertragung auf gesunde Menschen und auf Tiere äufsert sich C. Schmidt nach seinen Erfahrungen, dafs gelegentliche Übertragungen von Choleralblut auf frische Wunden an den Händen von Experimentatoren und von Leichenblut bei Anatomen keinen schädlichen Einflufs ausgeübt haben. Auch Injektionen von Choleralblut in das Gefäfssystem von Tieren (Katzen) brachten keinerlei krankhafte Erscheinungen hervor. Ähnliche Untersuchungen hat neuerdings Wlajew angestellt und gefunden, dafs im Choleralblut weder Bacillen nachweisbar sind, noch eine Giftwirkung desselben auf Meerschweinchen, Tauben und Kaninchen besteht.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben nimmt nach Hayem im stadium algidum von 1—$1^1/_2$ Millionen pro ccm zu, ebenso beobachteten Okladnych und Biernacki Vermehrung derselben und zwar letzterer in maximo auf 7,6625000 bei einer 30jährigen Frau im stadium algidum, 24 Stunden nach dem Ausbruch der Erkrankung.

Auf das Zustandekommen des Wasserverlustes im Cholerablute ist auf S. 464 näher eingegangen, es ist hierbei indessen nach den neuesten Untersuchungen von Biernacki zu erwähnen, dafs in manchen Fällen das stadium algidum ohne eine erhebliche Eindickung des Blutes verläuft, so dafs dieser Autor der Wasserverarmung des Blutes und der Gewebe bei der Cholera keine so hohe Bedeutung beimifst, wie dies im allgemeinen sonst geschieht.

Die Leukocyten sind bei Cholera, wie schon Virchow beobachtete, vermehrt, und neuerdings haben Okladnych und Biernacki konstant ziemlich starke Leukocytose beobachtet, welche insofern ein besonderes Interese beansprucht, als nach Biernacki's Mitteilungen diejenigen Fälle von Cholera, welche mit hohen Leukocytenzahlen verliefen (40000 bis 60000 und darüber), bald letal endigten, so dafs

ja alle diese Krankheiten sich ungemein häufig mit entzündlichen Organveränderungen komplizieren. Wenn man demnach bei Scharlach einen Befund von Streptokokken im Blute erhebt, so wird es immerhin zunächst geboten sein, an eine Infektion von der begleitenden Angina aus zu denken. Aus solchen Befunden an Bakterien aber ein ätiologisches Verhältnis derselben zu einer dieser akuten exanthematischen Infektionskrankheiten zu konstruieren, hat sich bisher als unhaltbar erwiesen, und es kann daher hier von der Erwähnung solcher Publikationen abgesehen werden.

Rote Blutkörperchen. Aber auch über die morphologischen Veränderungen des Blutes ist bei diesen Krankheiten verhältnismäfsig wenig bekannt. Speziell sind die Angaben über die Veränderungen der roten Blutkörperchen äufserst spärlich, und nur vereinzelte Beobachtungen von Arnheim, Pick, Reinert, Kotschetkoff und Türk sind hier anzuführen. Nach Arnheim kommen bei Masern fast gar keine Veränderungen der roten Blutkörperchen vor; bei Scharlach im Beginne der Erkrankung eine leichte Verringerung, und bei Pocken im Stadium der Rekonvalenscenz ebenfalls eine leichte Herabsetzung derselben. Leichtenstern fand in einem mittelschweren Falle von Scharlach mit hohen Temperaturen weder im Verlaufe der Krankheit noch in der Rekonvalescenz bei einem kräftigen 17jährigen Individuum Verminderung des Hb-Gehaltes des Blutes. Dagegen giebt Kotschetkoff an, dafs bei Kindern die roten Blutkörperchen allmählich bis etwa auf drei Millionen absinken und die Regeneration nicht vor sechs Wochen vollendet ist. Baxter und Wilcocks fanden bei Scharlach und Masern keine Änderung der Blutzusammensetzung, und ebensowenig konnte Pick bei einem Pockenkranken Veränderungen der roten Blutkörperchen konstatieren.

Diese kurzen Mitteilungen, welche im wesentlichen darin übereinstimmen, dafs besonders bei Masern keine nennenswerten Veränderungen der roten Blutkörperchen und auch bei Scharlach nur geringfügige Herabsetzungen derselben eintreten, stehen in Übereinstimmung mit der praktischen Erfahrung, dafs diese unsere häufigsten Exantheme, wenn keine Komplikationen hinzutreten, in der Regel an und für sich keine besonderen anämischen Zustände hinterlassen. Namentlich bei Scharlach dürfte stärkere Herabsetzung der Blutmischung wohl am ehesten auf Rechnung komplizierender Nephritis zu setzen sein.

Leukocyten. Am meisten Sorgfalt hat man auf das Studium der Leukocyten bei diesen Krankheiten verwandt und ist dabei zu folgenden Resultaten gekommen.

1. Für Masern geben übereinstimmend alle Autoren, wie

v. Limbeck und Pick, Rieder, Felsenthal das Fehlen einer Leukocytose bei unkomplizierten Fällen an, und Rieder glaubt sogar, dafs die von ihm in einigen Fällen beobachteten subnormalen Leukocytenzahlen zur differentiellen Diagnose zwischen Masern und Scharlach sich verwenden lassen. In demselben Sinne hat sich später Türk ausgesprochen.

2. Bei Scharlach nämlich fand Rieder in zahlreichen Fällen stets eine, wenn auch manchmal nur mäfsig starke Leukocytose. Auch Felsenthal konstatierte dieselbe gegenüber den Masern und machte auf das relativ häufige Vorkommen von eosinophilen Zellen aufmerksam. v. Limbeck und Pick dagegen, wie Halla, konnten bei unkomplizierten Fällen keine Leukocytose nachweisen. Kotschetkoff endlich berichtet, dafs eine mittelstarke Leukocytose am zweiten und dritten Tage vor dem Erscheinen des Exanthems beginnt, dann sehr lange, etwa 5—6 Wochen, bestehen bleibt unter vorwiegender Vermehrung der neutrophilen Zellen. Nach diesem Autor sollen die eosinophilen Zellen in schweren Fällen rasch sinken, verschwinden und ihr Nichtvorhandensein demgemäfs für eine ungünstigere Prognose sprechen.

3. Für die Pocken ist das Verhalten der Leukocyten in mehreren Arbeiten eingehend studiert worden und schon im Jahre 1870 konstatierte Brouardel, dafs am sechsten Krankheitstage die relativ höchsten Leukocytenzahlen vorkommen, dafs sich dieselben im apyretischen Stadium vor dem Eintritt der Suppuration vermehren, und nach dem Eintritt derselben wieder vermindern. Spätere Vermehrungen der farblosen Blutzellen deuten nach Brouardel auf Entwickelung von Abscessen, Furunkeln oder andere Komplikationen. Halla und Pée fanden Leukocytose im Suppurationsstadium. Eine besonders eingehende Bearbeitung hat diese Frage durch Pick gefunden, welcher weder im initialen noch im Eruptionsstadium der Pocken Leukocytose beobachtete, dagegen im Suppurationsstadium eine mehr oder minder ausgeprägte Vermehrung der weifsen Blutkörperchen fand, die sich indes nicht proportional den Ausbreitungen der Eiterung verhielt.

Litteratur.

Arnheim. Über den Hb-Gehalt des Blutes in einigen, vorzugsweise exanthematischen Krankh. d. Kinder. Jahresber. der Kinderheilk. N. F. XIII. S. 293.

Baxter u. Wilcocks. A contribution to clinical haemometry. Lancet. 1880.

Brouardel. Des variations de la quantité des globules blancs dans le sang des varioleux etc. Gaz. méd. de Paris. 1874. Nr. 11.

Felsenthal. Hämatol. Mitteilungen. Arch. f. Kinderheilk. XV. 1892. S. 78.

Halla. Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. IV.

Kotschetkoff. Morphol. Veränder. des Blutes bei Scharlach. Wratsch. 1891. Nr. 41. (Ref. in Petersb. med. Wochenschr. 1892. 1.)

v. Limbeck. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X. 1890. S. 392.

Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891.

Rieder. Leukocytose. 1892.

Pick. Untersuchungen über das quantitative Verhalten d. Blutkörperchen bei Variola und ihren Komplikationen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1893. Bd. 25. S. 63.

Pée. Untersuchungen über Leukocytose. Dissert. Berlin 1890.

Türk s. S. 540.

4. Diphtherie.

Bakteriologisches. Die bakteriologischen Blutuntersuchungen spielen bei dieser Krankheit bisher keine klinisch wichtige Rolle. Zwar haben Canon und Frosch im Leichenblute bei einer Anzahl von Fällen Diphtheriebacillen, zumeist im Verein mit Staphylokokken und Streptokokken nachweisen können, doch scheinen die Diphtheriebacillen im cirkulierenden Blute des Lebenden zu den grofsen Seltenheiten zu gehören.

Zusammensetzung des Blutes. Über die Veränderungen der Zahl der roten Blutkörperchen bei Diphtherie liegen verhältnismäfsig wenig Beobachtungen vor. Während Bouchut und Dubrisay bei einer grofsen Reihe von Kindern (24) Zählungen nach der Hayemschen Methode anstellten und hierbei im allgemeinen leichte Herabsetzungen gegen die Normalzahl während der Erkrankungen auf durchschnittlich 4,461 Millionen feststellten, berichtet Reinert über Zählungen bei einer Patientin, welche insofern von besonderem Interesse sind, als zufällig die Zahl ihrer roten Blutkörperchen schon vor der Diphtherie-Erkrankung ermittelt war. Es ergaben sich hierbei:

vor der Erkrankung	4,584	Mill. r. Blutk.
am 3. Krankheitstage	5,05	„ „ „
zwei Tage nach dem Aufhören des Fiebers	4,732	„ „ „

mithin eine deutliche Erhöhung der Zahl auf der Akme der Erkrankung.

Ich selbst habe bei einer Anzahl diphtheriekranker Kinder der Charité Untersuchungen über die Veränderungen des spezifischen Gewichts des Blutes angestellt und habe dabei nur solche Kinder ausgesucht, bei denen keine störenden Komplikationen die Blutmischung beeinflussen konnten, bei welchen also weder hohes Fieber noch Dyspnoe vorhanden war und habe in den meisten Fällen eine beträchtliche Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Blutes auf der Höhe der Erkrankung konstatiert. Ferner habe ich in Tierexperimenten die Wirksamkeit von Diphtheriebacillen resp. deren Stoffwechselpro-

dukten auf die Zusammensetzung des Blutes erprobt, und zwar wurden zu diesem Zwecke Diphtheriebacillen in Bouillon kultiviert und in verschiedenen Stadien der Entwickelung die Kulturen theils unverändert, theils nach vorheriger Abtötung der Bakterien steril in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen eingeführt. Hiernach liefs sich regelmäfsig ein direkt mefsbares Steigen des spezifischen Gewichtes des Blutes nachweisen, welches wohl auf lymphagoge Einwirkung der Stoffwechselprodukte der Bakterien zurückzuführen war. Es dürfte sich daher auch bei Diphtherie-Erkrankungen des Menschen, in welchen das Blut auf der Höhe der Erkrankung wesentlich konzentrierter erscheint, um derartige Einflüsse infolge von Resorption bakterieller Stoffwechselprodukte handeln. Erwähnt sei hierbei, dafs gelegentlich dieser Experimente sich zeigte, dafs blutverdünnende Stoffe, wie Kochsalzlösungen und auch z. B. Serum derselben oder einer fremden Tierspezies, diese toxische Einwirkung des Blutes aufzuheben im stande waren.

Beck und Stapa wiesen unter direkter Beobachtung am Manometer nach, dafs Einführung von virulenten Diphtherie-Kulturen in den ersten Stunden keine Änderungen des Blutdruckes bedingt, nach 15 Stunden und darüber aber plötzliches Absinken mit nachfolgendem exitus letalis durch Herzlähmung eintritt, ähnlich wie man es in der Praxis auch in den späteren Stadien der Erkrankung beobachtet.

Leukocyten. Eine Vermehrung der Leukocyten findet sich nach den Angaben von Bouchut und Dubrisay stets bei Diphtherie und nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu, so dafs sie nach diesen Autoren für die Prognose des einzelnen Falles von Wichtigkeit sein kann. Auch v. Limbeck, Pée und Rieder berichten über stetes Vorkommen von Leukocytose bei Diphtherie, ohne dafs dieselbe jedoch für gewöhnlich höhere Grade zu erreichen pflegt.

In Bezug auf die Mischungsverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten bei Diphtherie-Kindern giebt Engel an, dafs häufig eine relative Vermehrung der Lymphocyten zu beobachten ist, und ferner fand dieser Autor bei tödlich verlaufenen Fällen auffällig zahlreiche Myelocyten im Blute an, denen er hiernach eine prognostisch ungünstige Bedeutung beimifst.

Litteratur.

Beck, A. u. Stapa, W. Über den Einflufs des Diphtheriegiftes auf den Kreislauf. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 323.

Bouchut u. Dubrisay. Note sur la numération des globules du sang dans la diphthérite. Compt. rend. Bd. 85. 1877. S. 158.

Canon. Bakteriol. Blutunters. bei Sepsis. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 48.
Cuffer. Recherches sur les altérations du sang dans quelques maladies des enfants du premier âge. Rev. mens. 1878. S. 519.
Engel, C. S. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1896/97.
Frosch. Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XIII. Heft 3.
Grawitz, E. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. Heft 4/5.
v. Limbeck. Klin. Pathologie des Blutes. 1896.
Pée. Dissert. Berlin 1890.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Rieder. Leukocytose. 1892.

---

5. Sepsis, Pyämie, Eiterungen, Osteomyelitis, Erysipelas.

Diagnostische Untersuchungen. Die in der Überschrift genannten Erkrankungen und andere, welche ebenfalls an die Ansiedelung und Wucherung eitererregender Mikroorganismen in den verschiedenen Organen gebunden sind, haben besonders in den letzten Jahren nach der bakteriologisch-diagnostischen Seite hin zahlreiche Untersuchungen des Blutes veranlaſst. Bekanntlich bieten gerade eiternde oder zur Eiterung führende Prozesse in inneren Organen sehr häufig der Diagnose erhebliche Schwierigkeiten, wobei ich besonders an die sogenannten kryptogenetischen Septiko-Pyaemien erinnere, und es muſs daher als sehr wünschenswert erscheinen, diese diagnostischen Schwierigkeiten durch den Nachweis von eitererregenden Bakterien im Blute zu mindern, zumal auch die Prognose in allen diesen Fällen durch derartige Befunde beeinfluſst wird.

Die Aussicht, bei Erkrankungen septischer und septikopyaemischer Natur, ulceröser Endokarditis, Phlegmonen, Abscedierungen, Osteomyelitis u. s. w. Bakterien im Blute zu finden, ist von vornherein eine groſse, wenn man die Massenhaftigkeit der Bakterienwucherungen in vielen dieser Prozesse und die engen Beziehungen berücksichtigt, in welchen alle diese Entzündungen zum Gefäſssystem stehen, infolge deren die Bedingungen für den Übertritt von Bakterien in die Blutbahn hierbei jedenfalls besonders günstige sein müssen. Zumal bei Fällen von ulceröser Endokarditis sollte man von vornherein ein reichliches Kreisen von Bakterien im Blute als selbstverständlich annehmen.

Wenn trotzdem manche Untersucher über häufige negative Resultate ihrer bakteriologischen Forschungen bei diesen Erkrankungen berichten, so liegt das sicher in vielen Fällen an der Methode, welche die Entnahme reichlicher Quantitäten Blutes unter sicheren aseptischen Cautelen erfordert, wobei es für die Eiterkokken anscheinend gleichgiltig ist, ob das Blut aus dem venösen oder dem kapillaren Bezirk entnommen ist; denn die zahlreichen positiven Bakterienbefunde gerade

derjenigen Untersucher, welche das Blut aus der Armvene entnommen haben, sprechen dagegen, dafs, wie einige meinen, die Bakterien im kapillaren Bezirk zurückgehalten werden.

Die ersten Befunde von Eitererregern im Blute wurden bei Leichen erhoben, und zwar von Garré, Weichselbaum, Doyen, v. Winckel, Tilanus u. a. — Indes war bei der Entnahme des Blutes von Leichen, auch wenn erst kurze Zeit nach dem Tode verflossen war, der Einwurf naheliegend, dafs es sich um postmortale Bakterieneinwanderungen handeln könne. Man ging infolge dessen bald zu Untersuchungen an Lebenden über, und es gelang zuerst Rosenbach in einem Falle von Sepsis Streptokokken und Staphylokokken im Blute nachzuweisen, ein Befund, der allerdings unter einer Reihe von negativen Untersuchungsresultaten vereinzelt dastand. Später konstatierte Garré in einem Falle von Osteomyelitis das Vorhandensein von Staphylokokkus pyogenes aureus im Blute des Lebenden, und v. Eiselsberg konnte kurz darauf über Befunde von Staphylokokken im Blute von zehn fiebernden Verletzten, später auch über einen solchen von Staphylokokkus aureus bei einem Falle von Osteomyelitis berichten, und konstatierte ferner bei vier Fällen von Wundfieber und Septikaemie teils Streptokokken, teils Staphylokokken im Blute intra vitam.

Czerniewsky fand bei fünf Puerperalkranken Streptokokken, Stern und Hirschler bei derselben Krankheit Streptokokken und Staphylokokken, Saenger bei Osteomyelitis und Endokarditis Staphylokokken im Blute.

Bei Pyaemie und Sepsis konnten Brunner, Hoff und Blum eitererregende Staphylokokken nachweisen, und Huber gelang es, dieselben Bakterien im Blute eines Panaritiumkranken zu konstatieren.

Weitere positive Befunde von Eitererregern im Blute wurden von Jordan, Ross, Saenger, Roux und Lannois, Levy, Cantu, Bommers in einzelnen Fällen erhoben.

Von weiteren Arbeiten sind besonders die von Canon und ferner von Sittmann wegen der exakten Ausführung reichlicher Blutimpfungen bei gröfseren Reihen von Kranken bemerkenswert. Eigene bakteriologische Blutuntersuchungen ergaben mir bei Sepsis und besonders bei Endocarditis ulcerosa relativ zahlreiche positive Befunde. Auch Petruschky konnte in der Mehrzahl seiner untersuchten Fälle bei puerperalen Infektionen, Phlegmonen und Endokarditis pyogene Kokken durch direkte Überimpfung des Blutes der Patienten auf Mäuse konstatieren. Derselbe Autor wies in einem Falle von Wund-Erysipel eine allgemeine Verbreitung der Streptokokken im Blute eines Kranken durch das gleiche Impfverfahren nach.

Aufser den eigentlichen eitererregenden Kokken, den Streptokokken und Staphylokokken, mit deren Auftreten im Blute sich die aufgeführten Autoren vorzugsweise beschäftigten, interessieren hier noch besonders zwei Arten von Bakterien, welchen unter Umständen eine eitererregende Wirkung zukommt, und welche auch im Blute der betroffenen Kranken konstatiert sind, nämlich der Diplokokkus pneumoniae (Fränkel) und das Bacterium coli commune, welches von Sittmann und Barlow bei einer von jauchiger Cystitis ausgehenden Sepsis im Blute elf Stunden vor dem Tode gefunden wurde.

Endlich kommen bei manchen Mischinfektionen gleichzeitig verschiedene Arten von Bakterien im Blute zur Beobachtung. Bezüglich der Pneumokokkenbefunde im Blute verweise ich auf das Kapitel „Pneumonie“ und betreffs des Bacterium coli commune auf S. 529.

Es sei hier in Bezug auf die Osteomyelitis darauf hingewiesen, dafs diese Erkrankung der Knochen nach der Ansicht von Jordan nicht durch einen einzelnen spezifischen Mikroorganismus bedingt wird, sondern unter Umständen durch den Staphylokokkus und den Streptokokkus pyogenes, durch den Pneumokokkus oder das Bacterium coli.

Aus dem Studium der kurz angeführten reichlichen Litteratur und aus eigenen Beobachtungen ergeben sich für den diagnostischen und prognostischen Wert der bakteriologischen Blutbefunde bei dieser Krankheitsgruppe folgende Resultate: Bei aseptischer Entnahme reichlicher Mengen von Blut und Untersuchung von Kulturen auf verschiedenen Nährböden lassen sich in der Mehrzahl der Fälle von Septikopyaemie eitererregende Bakterien nachweisen; mithin kann die bakteriologische Blutuntersuchung für viele der Diagnose schwer zugängliche Fälle sogenannter kryptogenetischer Septikopyaemie in differential-diagnostischer Beziehung den Ausschlag geben. Negative Resultate sprechen indes nicht direkt gegen das Vorhandensein eines derartigen Krankheitsprozesses. Denn nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen mufs man annehmen, dafs nicht von jedem Eiterungsherde eine bakterielle Überschwemmung des Blutes stattfindet, selbst wenn die deutlichsten Zeichen allgemeiner septischer Infektion im vollsten Mafse bei den Kranken ausgeprägt sind.

Nach den negativen Untersuchungsresultaten von Brieger und H. Neumann mufs man annehmen, dafs auch die Toxine, welche von den Entzündungsherden in die Cirkulation gelangen, ohne Anwesenheit von Bakterien für sich allein die Zeichen septischer Erkrankung hervorrufen können, und irgend ein sicheres Kriterium, ob wir es im gegebenen Falle mit einer derartigen Toxhaemie oder mit einer bakteriellen Septikaemie zu thun haben, läfst sich zur Zeit nicht aufstellen.

Natürlich ist bei negativen Befunden auch an die Möglichkeit zu denken, dafs nicht zu allen Zeiten im Verlaufe eines Eiterungsprozesses Bakterien im Blute zu kreisen brauchen, und die meisten Autoren geben an, dafs die Chancen auf positive bakteriologische Befunde sich sub finem vitae mehren. Es ergiebt sich hieraus die Aufforderung, in wichtigen Fällen sich nicht mit einer einmaligen Blutentnahme zu begnügen, sondern dieselbe bei anfänglichem negativen Ergebnisse zu wiederholen.

Für die Diagnose der ulcerösen Endokarditis haben m. E. diese Blutuntersuchungen eine noch in erhöhtem Mafse praktische Bedeutung, zumal gerade diese bösartigen Erkrankungen in der Regel der Fälle im Beginne dem sicheren Erkennen besondere Schwierigkeiten zu bereiten pflegen. Wenn auch hier einzelne negative Untersuchungsresultate nicht direkt gegen die Diagnose sprechen können, so glaube ich doch nach eigenen Erfahrungen sagen zu dürfen, dafs wiederholte negative Ergebnisse bei zweifelhaften Fällen mit grofser Wahrscheinlichkeit gegen eine derartige Affektion sprechen, während positive Befunde von Eitererregern die Diagnose bei Ausschlufs anderweitiger Komplikationen in einer sicheren Weise stützen. In einem meiner Fälle konnte ich intra vitam aus dem Befunde von Fränkel'schen Diplokokken im Blute mit grofser Sicherheit die Diagnose auf eine metastatische ulceröse Endokarditis nach Pneumonie stellen, ein Befund, der durch die Obduktion bestätigt wurde. Überschwemmungen des Blutes mit den Kokken des Erysipel scheinen nach den spärlichen positiven Angaben zu urteilen, selten zu sein.

Mit Recht verweist Sittmann darauf, dafs die Bakterienbefunde im Blute bei manchen Fällen kryptogenetischer Septiko-Pyaemie geeignet sein können, einen Aufschlufs über die Infektionspforte zu geben, z. B. bei dem Befunde von Pneumokokken, die auf die Lunge als Primärsitz, oder von Bacterium coli, das auf die Herkunft vom Verdauungstraktus hinweist. In prognostischer Beziehung ergiebt sich aus zahlreichen Mitteilungen, dafs Befunde von Eitererregern im Blute nicht ohne weiteres eine schlechte Prognose bedingen, dafs sich unter den einzelnen Bakterienarten gewisse graduelle Unterschiede in der Malignität konstatieren lassen, derartig, dafs die Streptokokken als die bösartigsten, Pneumokokken dagegen und Staphylokokken als etwas weniger bösartig anzusehen sind.

Zusammensetzung des Blutes. Über die Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen bei septischen Prozessen erleiden, liegen einige ältere Untersuchungen vor von Braidwood, welcher dieselben in unregelmäfsigen Klumpen, zu Stechapfelform verändert und ohne Neigung

zu Geldrollenbildung im frischen Blutpräparate beobachtete. Mannassëin konstatierte bei septikämischem Fieber an Säugetieren eine Verkleinerung des Hauptdurchmessers der Erythrocyten. Quincke fand in einem Falle von Pyämie eine sehr erhebliche Abnahme des Hb-Gehalts, und zu den gleichen Resultaten gelangte Patrigeon.

Die Schüler Alexander Schmidts (Mobitz, v. Goetschel) wiesen bei der Septikämie von Schafen erhebliche quantitative und qualitative Änderungen in der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen nach. Namentlich war der häufige Wechsel in dem Verhältnis zwischen Hb- und Stromagehalt der roten Blutkörperchen von Interesse. Es fand sich, daſs dieselben sowohl hämoglobinärmer und zugleich stromareicher und umgekehrt werden können. Bond beobachtete im mikroskopischen Präparate bei Blutproben von septisch Infizierten eine Neigung des Hb zur Krystallisation, welche sich besonders am Rande des Deckgläschens in dem Auftreten von nadel- oder stäbchenförmigen Krystallen kundgab. Tumas gab an, daſs sich unter dem Einflusse des septischen Fiebers die absolute Zahl der roten Blutkörperchen und die Hämoglobinmenge verringere, und zwar die erstere in viel höherem Maſse. Auch die erhöhte Ausscheidung von Harnpigmenten, Kalisalzen und Phosphorsäure deutet auf erhöhten Zerfall von roten Blutkörperchen hin.

In der unter meiner Leitung gearbeiteten Dissertation von Roscher finden sich zahlreiche exakte Blutanalysen bei Septischen, deren Blut in allen Fällen eine erhebliche Herabsetzung der Konzentration zeigte, welche durchschnittlich viel stärker war, als bei anderen Infektionskrankheiten und auch in viel kürzerer Zeit deutlich in die Erscheinung trat. Diese Verdünnung des Blutes war bei schweren Erkrankungsfällen so ausgesprochen, daſs sie schon wenige Stunden nach dem Ausbruch der Krankheit deutlich vorhanden war, und sie nahm zu proportional der Dauer der Krankheit und der Schwere des ganzen Krankheitsbildes. Wenn die Verdünnung des Blutes in kurzer Zeit so stark wurde, daſs der Wert für die Trockensubstanz des Blutes auf 15 % und darunter sank, so trat in allen von uns beobachteten Fällen der Exitus letalis im weiteren Verlaufe der Krankheit ein. Es bildet also dieser rapide Eiweiſsverlust des Blutes einen gewissen prognostischen Anhaltspunkt, wenn es auch natürlich nicht ausgeschlossen ist, daſs auch bei derartigen schnellen Herabsetzungen der Blutmischung durch septische Prozesse noch eine Wiederherstellung möglich ist. Die Zahl der roten Blutkörperchen war in allen Fällen vermindert, die Form derselben zeigte zumeist keine erheblichen Veränderungen, und nur in den schwersten Fällen waren Poikilocytose, Mikrocytose und Makrocytose nachweisbar.

Ganz besonders stark zeigte sich in allen Fällen der Wasser-

gehalt des Blutserum vermehrt, und zwar ging auch dieser Eiweifsverlust des Blutserum parallel mit der Schwere des Erkrankungsfalles, so dafs in den schwersten Fällen anstatt der normalen 10,5 % Trockenrückstand, bis zu 6,25 % beobachtet wurden.

Über die Gründe für das Zustandekommen dieser starken Herabsetzungen des Eiweifsgehaltes des Blutes läfst sich folgendes anführen: Zunächst liegt es nahe, daran zu denken, dafs bei septischen Prozessen ein Zugrundegehen von roten Blutkörperchen bewirkt wird, durch welches die Verdünnungen des Gesamtblutes sich erklären lassen. Ich führe hier eine Krankengeschichte an, welche in der That sehr deutlich für dies Ereignis im Blute spricht.

Eine 44 Jahre alte Frau wurde am 15. September morgens in die Klinik gebracht mit folgender Vorgeschichte, die wegen starker Benommenheit von den Angehörigen erhoben wurde.

Die Kranke war gravida, angeblich im 2.—3. Monat und war bis zum Abend des voraufgehenden Tages völlig gesund gewesen.

Abends gegen 11 Uhr waren profuse Uterinblutungen aufgetreten mit Abgang der Frucht. Nachträglich stellte sich heraus, dafs eine Hebamme Manipulationen zur Abtreibung der Frucht vorgenommen hatte. Bereits in der Nacht bemerkte der Ehemann, dafs die Frau blaue Flecke im Gesicht bekam, und führte sie zur Charité über.

Hier zeigte die Kranke ein ganz eigentümliches Bild.

Die Hautfarbe war im allgemeinen verwaschen gelblich, die Konjunktiven stärker gelb, das Gesicht war bronzefarben mit tief cyanotischer Färbung der Nase und Wangen; dabei war das ganze Gesicht stark verfallen, so dafs man auf den ersten Blick an Cholera denken konnte; doch waren alle Teile von erhöhter Temperatur.

Das Sensorium war benommen, die Temperatur 40° C., der Puls 160 in der Minute, regelmäfsig.

An den Organen der Brust nichts Abweichendes.

Der mittels Katheter entleerte Urin zeigte tief dunkelrote Färbung und dicke Konsistenz, enthielt in Massen gelöstes Hämoglobin, keine roten Blutkörperchen.

Patientin erbrach blutige schleimige Massen, deren Untersuchung auf etwa genommene giftige Stoffe negativ war.

Gynäkologisch fand sich weiter Cervix, der zwei Finger bequem in den Uterus dringen liefs, im letzteren, der etwa Hühnereigröfse hatte, fanden sich einzelne Coagula.

Die bakteriologische Untersuchung dieser blutigen Gerinnsel, die übrigens ganz geruchlos waren, war für die Klärung des eigenartigen Krankheitsbildes von ganz besonderer Wichtigkeit, denn im frischen Ausstrichpräparat fanden sich diese Gerinnsel mit einer ganz enormen Masse allerkleinster Kokken durchsetzt, die sich auf der Kultur später vorzugsweise als pyogene Staphylokokken erwiesen.

Es wurde hiernach foudroyante Sepsis, vom inficierten Uterus ausgehend, diagnosticiert.

Der Exitus letalis erfolgte bereits nach wenig Stunden, und die Obduktion, die gerichtsärztlicherseits ausgeführt wurde, bestätigte die Diagnose.

Die Untersuchung des Blutes ergab bei dieser Kranken nur 300000 rote Blutkörperchen im cmm, weifse spärlich. Das Blut enthielt 14,5 % Trockensubstanz und

das Serum 13,1 %, und zwar rührte diese letztere hohe Zahl von grofsen Mengen Hämoglobin im Serum her.

Es zeigte sich hier also in einem Falle von akutester septischer Infektion eine ganz enorme Hämocytolyse, infolge deren in kürzester Frist über 90 % aller roten Blutkörperchen vernichtet waren.

Mufs man also für die Herabsetzung in der Blutmischung bei septischen Prozessen an ein direktes Zugrundegehen von roten Blutkörperchen denken, so liegen doch meiner Meinung nach noch andere Verhältnisse vor, welche bei septischen Erkrankungen eine schnelle Verdünnung des Blutes begünstigen, und zwar ist dieser Einflufs in der Einwirkung der Stoffwechselprodukte der eitererregenden Staphylokokken und Streptokokken zu suchen, welche nach meinen Untersuchungen eine Verdünnung des Blutes durch Anziehung von Gewebsflüssigkeit in die Blutgefäfse bewirken. Man mufs hier also aufser an hämatolytische, noch an lymphagoge Wirkungen denken, welche durch die Bakterienprodukte im Blute ausgelöst werden.

Interessant ist die experimentelle Beobachtung von Bianchi und Mariotti (s. S. 530), welche bei Injektion von Stoffwechselprodukten der Eitererreger Hyperisotonie des Blutes konstatierten.

Die roten Blutkörperchen sind entsprechend der Verdünnung des Gesamtblutes bei septischen Prozessen stets vermindert und H. Straufs stellte als Mittelwert 3 Millionen fest.

Morphologisch finden sich häufig Gröfsenunterschiede, leichte Poikilocytose, vereinzelt auch körnig degenerierte Zellen. Aufserdem können auch Normoblasten auftreten, und Straufs und Rohnstein beobachteten in einem Falle von puerperaler Sepsis sogar Megaloblasten.

Der Hb-Gehalt der Zellen sinkt nach diesen Autoren schneller, als die Zahl der Zellen.

Leukocyten. Die Leukocytose gehört bei allen septischen Erkrankungen zu den häufigsten Begleiterscheinungen. Schon im Jahre 1851 fiel Donders die Vermehrung der weifsen Blutkörperchen auf, und alle folgenden Untersucher wie Schulten, Braidwood, Patrigeon, der eine Abnahme der weifsen Blutkörperchen nach Eröffnung und Ableitung der Eiterungen beobachtete, ferner Halla und Maragliano, die einen Parallelismus zwischen Schwere der Erkrankung und Leukocytose in Abrede stellen, Kanthak, Rieder, Sadler, v. Limbeck, Krebs, Roscher konstatieren die Häufigkeit der Leukocytose bei allen in dies Kapitel gehörigen Erkrankungen. Während v. Limbeck bei Sepsis puerperalis keine Leukocytose nachweisen konnte und darin eine Bestätigung seiner Ansicht sah, dafs nur die mit Exsudation

in die Gewebe einhergehenden Infektionskrankheiten während der fieberhaften Periode eine beträchtliche Zunahme der weifsen Blutkörperchen zeigen, ist Rieder der Meinung, dafs man fast stets Leukocytose konstatieren könne, auch in den Fällen, wo die Sepsis ohne Exsudation einhergehe.

Auf Grund sehr zahlreicher eigener Untersuchungen, welche ich seit der mit meinem Schüler Roscher gemeinsam publizierten Arbeit fortgeführt habe, kann ich bestätigen, dafs bei allen möglichen Formen septischer Erkrankungen Leukocytosen in der gröfseren Mehrzahl der Fälle vorkommen, dafs aber auch nicht selten sehr aktive Entzündungsprozesse mit Eiterbildung vorhanden sein können, ohne dafs eine Leukocytose besteht.

Ich betone dies ausdrücklich, weil von manchen Seiten die diagnostische Bedeutung dieses Symptoms zu hoch angeschlagen wird, denn wenn auch der positive Befund einer ausgesprochenen neutrophilen Leukocytose in manchen Fällen, wie z. B. dem auf S. 538 berichteten, die Diagnose in ganz bestimmter Weise beeinflussen kann, so spricht doch ein negativer Befund keineswegs mit Sicherheit gegen das Bestehen eines Eiterherdes.

Als Beispiele für die Wichtigkeit dieser Verhältnisse führe ich erstens die neuerdings von Curschmann mitgeteilten Beobachtungen bei Perityphlitis an, welche ergaben, dafs nicht abscedierende Entzündungen des Blinddarms und Wurmfortsatzes ganz ohne, oder nur mit leichten Steigerungen der Leukocytenzahl verlaufen, während dauernd hohe Zahlen für Abscefsbildung sprechen, so dafs man beim Bestehen einer perityphlitischen Entzündung das Vorhandensein von Eiterbildung an dem Auftreten einer Leukocytose erkennen könne, und es liegt auf der Hand, dafs diesem Symptom hiernach eine hohe Bedeutung für die Indikation zum operativen Eingreifen zukäme. Ich kann indes aus eigener Erfahrung mitteilen, dafs Perityphlitiden ohne Leukocytose verlaufen können, trotzdem sich bei der Operation Gangrän des Wurmfortsatzes und starke Abscefsbildung findet, während andererseits eine ganz gutartige Perityphlitis gelegentlich mit Leukocytose verläuft, so dafs bei negativen Befunden an den Leukocyten von einer diagnostischen Verwertung dieses Symptoms bei Perityphlitis nicht wohl die Rede sein kann.

Zweitens können auch sonst Entzündungen mit Eiterbildung verlaufen, ohne Leukocytose hervorzurufen, wie ich erst kürzlich bei einer Frau mit eitriger Cholangitis zu beobachten Gelegenheit hatte, bei welcher keine Leukocytenvermehrung vorhanden war, trotzdem sich bei der Obduktion multiple Leberabscesse fanden. Es war dies um so auffälliger, als im übrigen schon bei nicht so akuten Leberkrankheiten

Leukocytosen sehr häufig und hochgradig zu beobachten sind. Ebenfalls bei einer anderen Frau mit eitriger Cholecystitis liefs sich keine Leukocytose nachweisen.

Worauf dieses schwankende Verhalten der Leukocytosen beruht, wissen wir noch nicht, man mufs sich indes dieser Unsicherheiten für die praktische Diagnostik bewufst sein.

Über das Mischungsverhältnis der verschiedenen Leukocytenformen gehen die Ansichten der meisten citierten Autoren dahin, dafs die neutrophilen Formen vorzugsweise vermehrt sind und die Lymphocyten an Zahl zurücktreten.

Blutplättchen sind häufig bei septischen Prozessen vermehrt vorhanden.

Litteratur.

Blum. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
Bommers. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 23.
Bond. A contribution to the pathology of the blood. Lancet. Sept. 1887.
Braidwood. On pyaemia or suppurative fever etc. London 1868.
Brieger. Über bakteriologische Unters. bei einigen Fällen von Puerperalfieber. Charité-Annalen. Bd. 13. S. 198.
Brunner. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 20 u. 21.
Canon. Zur Ätiologie der Sepsis, Pyämie u. Osteomyelitis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1893. Bd. 37. S. 571.
Cantu. Setticopiaemia criptogenetica. Rif. med. 1892. Nr. 96.
Curschmann. Zur diagnost. Beurteil. der vom Blinddarm u. Wurmfortsatz ausgeh. entzündl. Prozesse. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 48/49.
Czerniewsky. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 33. 1888.
Dennig. Über septische Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der kryptogenetischen Septikopyämie. Leipzig 1891.
Donders. Nederl. Lanc. Juli 1851.
Doyen. Étude des suppurations etc. Progrès méd. 1886. T. III. p. 222.
v. Eiselsberg. 1. Beiträge zur Lehre von den Mikroorganismen im Blute fiebernder Kranker. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 5—8. — 2. Nachweis von Eiterkokken im Blute als diagn. Hilfsmittel. Wien. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 30.
Garré. Zur Ätiologie akut eitriger Entzündungen. Fortschr. der Medizin. 1885. Nr. 6.
v. Goetschel. Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und septisch infizierter Schafe etc. Dissert. Dorpat 1883.
Grawitz, E. (1) Beiträge zur Bakteriologie d. Blutes etc. Charité-Annalen. 1894. Bd. 19.
Derselbe. (2) Klinisch-experiment. Blutunters. Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 22.
Derselbe. (3) Haematological researches on the blood by Sepsis. Internat. Clinics. Philadelphia 1894.
Hahn, Martin. Virch. Arch. Bd. 123. 1891.
Halla. Über den Hb-Gehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der roten u. weifsen Blutk. bei akuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. Heilk. 1883.
Hartmann. Arch. f. Hygiene. 1887.

Hoff. Zur Ätiologie der septischen und pyämischen Krankheitsprozesse. Dissert. Straßburg 1890.

Huber. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte. Bd. 22. 1892.

Jordan. Die akute Osteomyelitis. Beitr. z. klin. Chir. 1893. X. 3.

Kanthak. Acute leucocytosis produced by bacterial products. Brit. med. Journ. 1892. Juni.

Krebs. Beitrag zur entzündlichen Leukocytose. Dissert. Berlin 1893.

Kühnau. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. 1897.

v. Limbeck. Klin. Pathol. des Blutes. 1896.

Manassëin. Über die Veränderungen in den Dimensionen der roten Blutkörperchen. Tübingen 1872.

Maragliano. Beitrag zur Pathologie des Blutes. 11. Kongr. f. inn. Med. 1892.

Mobitz. Experiment. Studien über die quantitativen Veränderungen des Hämoglobin im Blute bei septischem Fieber. Dissert. Dorpat 1883.

Patrigeon. Recherches sur le nombre des globules rouges etc. Paris 1877.

Petruschky. Unters. über Infektion mit pyogenen Kokken. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17 S. 59 und Bd. 18 S. 413. 1894.

Pfuhl. Zeitschr. f. Hygiene. 1892. Bd. XII.

Quincke. Über den Hb-Gehalt des Blutes in Krankheiten. Arch. f. path. Anat. u. Physiol Bd. 54.

Rieder. Leukocytose. 1892.

Roscher. Blutunters. bei septischem Fieber. Dissert. Berlin 1894.

Rosenbach. Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884.

Ross. Cit. in Baumgarten's Jahresber. 1889. S. 15.

Roux et Lannois. Sur un cas d'adénie infectieuse dûe au staphyl. pyog. aur. Revue de méd. 1890. Nr. 12.

Sadler. Fortschritte d. Medizin. 1892.

Sänger. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 8.

Schulten. Ergebn. einiger Unters. in Puerperalkrankheiten. Virch. Arch. Bd. 14.

Sittmann. Bakterioskopische Blutuntersuchungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894. Bd. 53. S. 523.

Sittmann u. Barlow. Über einen Befund von Bact. coli commune im lebenden Blute. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 52. 1894.

Stern u. Hirschler. Beitrag zur Lehre der Mischinfektion. Wien. med. Presse. 1888. Nr. 28.

Straufs, H. und Rohnstein. Die Blutzusammens. bei den versch. Anämien. 1901.

Tilanus. Unters. über Mikroorganismen in einigen chirurg. Krankheiten. Centralbl. f. Chirurgie. 1886. Nr. 13.

Tumas. Über die Schwankungen der Blutk.-Zahl und des Hb-Gehaltes des Blutes im Verlaufe einiger Infektionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1887.

Weichselbaum. Zur Lehre der akuten Endokarditis. Wien. med. Wochenschr. 1885. Nr. 41.

v. Winkel. Erysipelkokken als Erreger von Puerperalfieber. I. Kongr. f. Gynäkologie. 1886.

6. Tuberkulose.

Es giebt wohl nur wenig Krankheitsgruppen, bei welchen sich die Zeichen der Anämie in der äufseren Erscheinung der Kranken so deutlich ausprägen, wie bei der Tuberkulose. Indessen fiel schon den älteren Ärzten ein gewisses Mifsverhältnis auf, welches sich häufig bei Tuberkulösen in einer frisch roten Färbung der sichtbaren Schleimhäute, besonders der Lippen, gegenüber der starken allgemeinen Blässe der äufseren Haut ausprägt.

Die Zusammensetzung des Blutes ist bei Tuberkulösen, entsprechend der Häufigkeit der Krankheit, von sehr zahlreichen Untersuchern studiert worden, und bei der Durchsicht dieser Litteratur ergiebt sich eine geradezu auffallende Verschiedenheit der Angaben, deren Deutung dadurch erschwert wird, dafs auch bei dieser Krankheit von den meisten früheren Untersuchern eine genauere Beschreibung der individuellen Verhältnisse der einzelnen untersuchten Fälle unterlassen worden ist.

Becquerel und Rodier fanden als Durchschnittszahlen für das spezifische Gewicht des aus Aderlässen gewonnenen Blutes bei vorgeschrittener Tuberkulose sowohl bei Männern wie bei Frauen normale Werte. Malassez konstatierte regelmäfsig eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, dagegen ermittelte Laache für rote Blutkörperchen und Hämoglobin durchschnittlich in der normalen Grenze sich haltende Werte, so dafs Laache zu dem bemerkenswerten Ausspruche kam: dafs „Phthise an und für sich in den meisten Fällen keinen Anlafs zu bedeutender Anämie giebt.“

Ebenfalls innerhalb des Normalen sich haltende Zahlen für rote Blutkörperchen und Hämoglobin fand Oppenheimer und für den Hämoglobingehalt allein Gnezda und Bartazzi, während Leichtenstern und Fenoglio zumeist eine Verminderung desselben fanden. Neubert konstatierte bei der Hälfte seiner untersuchten Phthisiker mehr oder weniger herabgesetzte Zahl der roten Blutkörperchen, in drei Fällen Vermehrung derselben, welche sich nach Dehio durch Wasserverlust infolge Schwitzens erklärt.

Reinert gelangt zu dem Resultat, dafs selbst bei hochgradig abgemagerten und heruntergekommenen Schwindsüchtigen eine annähernd normale Menge von Hämoglobin und roten Blutkörperchen vorgefunden wird.

Nach v. Noorden pflegt bei Lungentuberkulose die Blutkonzentration in der Regel nicht wesentlich abzunehmen; eine Abnahme der Blutscheiben und des Hämoglobins um 20% wird selten überschritten, wenn nicht Komplikationen wie starke Blutverluste, Eiterungen, amyloide Degeneration sich hinzugesellen.

Über die Trockensubstanz des Blutes Tuberkulöser finden sich Angaben bei Stintzing, welcher erhebliche Herabsetzungen derselben konstatierte.

Das spezifische Gewicht fand Devoto in acht Fällen zwischen 1050 und 1054, Schmaltz in einem Falle von Lungenphthise 1036, und ebenfalls stark herabgesetzt Peiper, während Sophie Scholkoff verschiedene Werte und Hammerschlag nur dann Herabsetzung des spezifischen Gewichts konstatierte, wenn die Krankheit zu Kachexie höheren Grades geführt hatte.

Über tuberkulöse Knochenerkrankungen sind Untersuchungen von Laker vorhanden, welcher hierbei mit dem Hämometer erhebliche Herabsetzungen des Hämoglobingehaltes feststellte.

Das morphologische Verhalten der roten Blutzellen ist nach allen fremden und eigenen Beobachtungen bei unkomplizierter Tuberkulose ganz normal, es finden sich weder Poikilocyten, noch Änderungen im färberischen Verhalten und es bestehen keine Zeichen für eine direkte Giftwirkung auf diese Zellen.

Leukocyten. Über das Verhalten der Leukocyten liegen ältere Beobachtungen von Nasse und Samuel vor, welche Vermehrung der weifsen Blutkörperchen bei Tuberkulose konstatierten. Ebenso fanden Sörensen und Halla Leukocytose, und zwar stellte letzterer fest, dafs sich die Leukocytose nur bei fortschreitender Tuberkulose entwickele, ohne dafs sie in bestimmter Weise durch die Temperatur beeinflufst würde. Auch Reinert fand Leukocytose bei Schwindsüchtigen, und Rieder konnte bei vorgeschrittener, besonders fieberhafter Tuberkulose durchschnittlich leichte Leukocytose konstatieren, im Gegensatz zu frischer Tuberkulose, bei welcher keine Vermehrung der weifsen Blutkörperchen vorhanden war.

Neubert und v. Limbeck fanden im ersten Stadium der Lungentuberkulose, wenn noch keine Kavernenerscheinungen vorlagen, normale Leukocytenzahlen, meine eigenen und Strauer's Untersuchungen er-

gaben auch hier gelegentliches Auftreten von Leukocytose, was von Straufs und Rohnstein bestätigt wird.

Im Stadium der Kavernenbildung besteht meist, jedoch nicht immer eine leichte Leukocytose.

Die Prozentzahlen der Neutrophilen und Lymphocyten sind nach Einhorn, Straufs und Rohnstein normal. Auch bei akuter Miliartuberkulose und tuberkulöser Meningitis können nach Türk Leukocytosen vorkommen, doch sind sie bei der letzteren Erkrankung meist nicht so ausgesprochen wie bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis mit starker Eiterbildung.

Um bei den widerspruchsvollen Angaben über die Zusammensetzung des Blutes Tuberkulöser ein eigenes Urteil zu gewinnen, habe ich (1) zahlreiche Untersuchungen in Gemeinschaft mit O. Strauer ausgeführt, welche, kurz zusammengefafst, folgendes ergeben haben:

Auch bei unseren Untersuchungen differierten die Zahlen bei den einzelnen Patienten sehr erheblich, so dafs sich sogleich ergab, dafs man nicht schlechthin von dem Blute bei Tuberkulose sprechen kann, sondern suchen mufs, die Blutbeschaffenheit in den verschiedenen Stadien dieser so überaus wechselvollen Krankheit gesondert zu ermitteln.

Wenn wir zunächst alle Komplikationen der chronischen Lungentuberkulose aufser acht lassen, so treten drei Phasen der Blutbeschaffenheit hervor, welche sich deutlich voneinander scheiden lassen.

In der ersten Phase findet man in der Regel im Blute die ausgesprochenen Zeichen der Anämie, nämlich eine Herabsetzung der Zahl der Blutkörperchen, die der weifsen Blutkörperchen unregelmäfsig, die Trockensubstanz des Blutes und des Serum herabgesetzt, ebenso das spezifische Gewicht des Blutes.

Diese Phase findet sich als Regel bei beginnender Spitzenaffektion, wenn noch keine Kavernensymptome vorhanden sind, und steht meist durchaus in Übereinstimmung mit der schon an der äufseren Haut wahrnehmbaren Blässe, ohne dafs dabei eine nennenswerte Abmagerung zu bestehen braucht.

Ein mittelwertiges Beispiel liefert die 24jährige W., die vor zwei Jahren einmal Bluthusten, später trocknen Husten gehabt hat. Dieselbe ist blafs, zeigt eine Schallabschwächung über der einen Lungenspitze mit vereinzelten Rasselgeräuschen. Sputum nicht produziert, kein Fieber, keine Schweifse.

Das Blut enthält:

rote Blutkörperchen	4,2 Mill.
weifse Blutkörperchen	6000
Gesamttrockensubstanz des Blutes	18,66 %
Gesamttrockensubstanz des Serum	9,70 %
spezifisches Gewicht	1050,0.

Bei kräftigen Personen ohne äufsere Blässe findet man in diesem Stadium der Lungentuberkulose normale Werte.

Die zweite Gruppe bilden sodann alle die Schwindsüchtigen, deren Krankheit chronisch ohne besondere Komplikationen mit der Bildung von Kavernen verläuft, und bei denen Fieber gar nicht oder nur in geringem Grade besteht.

Alle diese Kranken, welche fast ausnahmslos hochgradige Blässe der Haut und mehr oder weniger starke Abmagerung zeigen, bieten nun den auffälligsten Befund dar, indem ihre Blutbeschaffenheit nur wenig, oft überhaupt gar nicht von der normalen Zusammensetzung abweicht.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist mit geringen Schwankungen annähernd normal, manchmal sogar in der Raumeinheit vermehrt, die der weifsen meist zwischen 5- und 10000 im cmm. Die Trockensubstanz des Blutes, wie auch des Serum kann bei völlig normalen Zahlen der Blutkörperchen etwas vermindert sein, häufig zeigt aber auch sie die normalen Durchschnittswerte, ja noch darüber hinaus. Das spezifische Gewicht ist meist etwas höher, als es dem Gehalt an Trockensubstanz entspricht. Ein Beispiel aus dieser Gruppe zeigt folgende Zahlen:

S., 20 jähriger, kräftig gebauter Mann mit Kavernensymptomen über der linken Lungenspitze, Tuberkelbacillen im Auswurf, sehr blafs, fieberfrei, ohne Schweifse.

Zahl der roten Blutkörperchen	5,5 Mill.
Zahl der weifsen Blutkörperchen . . .	1000
Trockensubstanz des Blutes	21,09 %
Trockensubstanz des Serum	9,40 %
Spezifisches Gewicht	1053,0.

Als dritte Phase sind sodann die Stadien zu bezeichnen, in welchen sich zu der Lungentuberkulose stärkere remittierende oder intermittierende Fieber hinzugesellen, und zwar besonders jene Fieber, die man seit alters als hektische bezeichnet, und von denen man neuerdings annehmen zu müssen glaubt, dafs sie unabhängig von den eigentlichen tuberkulösen Zerstörungen durch die Fiebererreger in den Kavernen hervorgerufen werden, wohingegen leichte Fieberbewegungen, wie sie auch bei Kranken der zweiten Gruppe zum Teil vorhanden waren, nach Strümpell's Auffassung, der ich mich durchaus an-

schliefse, durch den tuberkulösen Prozefs allein ohne Sekundärinfektion hervorgerufen werden können.

In diesen Stadien trifft man stets eine allgemeine Verschlechterung der Blutmischung an, die roten Blutkörperchen sind stark vermindert, die weifsen häufig vermehrt, die Trockensubstanz des Blutes und des Serum ist herabgesetzt, und dementsprechend ist das spezifische Gewicht gesunken. Alle diese Werte gehen meist progressiv mit der Dauer des Fiebers herunter und können sub finem vitae öfters sehr geringe Zahlen aufweisen, falls nicht besondere Komplikationen eine Eindickung des Blutes bewirken.

Es zeigte Th., 20 jähriges Mädchen, mit Infiltration beider Lungenspitzen, Tuberkelbacillen im Sputum und starker Blässe, anfänglich fast ganz fieberfrei:

Zahl der roten Blutkörperchen	4,25 Mill.
Zahl der weifsen Blutkörperchen . . .	2500
Trockensubstanz des Blutes	20,80 %
Trockensubstanz des Serum	10,28 %

und nach achttägigem hektischem Fieber:

Zahl der roten Blutkörperchen	3,00 Mill.
Zahl der weifsen Blutkörperchen . . .	6000
Trockensubstanz des Blutes	19,70 %
Trockensubstanz des Serum	10,07 %.

Noch stärkere Veränderungen als diese letzte Phase im Verlaufe der chronischen Lungentuberkulose bietet das Blut bei den akuten Formen, die mit hohem Fieber und schnellem Zerfall des Lungengewebes einhergehen und eine Herabsetzung aller der erwähnten Zahlen und Werte, manchmal bis zu ganz abnorm niedrigen Ziffern aufweisen.

So zeigte z. B. die 34 jährige Patientin D., an florider Lungentuberkulose mit hohem Fieber bei starken Remissionen leidend:

Zahl der roten Blutkörperchen	0,7 Mill.
Zahl der weifsen Blutkörperchen . . .	6000
Trockensubstanz des Blutes	14,43 %
Spezifisches Gewicht	1032,0
Trockensubstanz des Serum	6,84 %.

Gesondert von allen diesen Gruppen müssen endlich die Blutbefunde bei den Schwindsüchtigen mit Komplikationen behandelt werden, von denen ich hier folgende erwähnen will.

Hämoptoë bedingt je nach dem Grade ihrer Stärke eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und Verminderung der Trockensubstanz des Blutes und des Serum. Kehlkopftuberkulose kann bei Stenosenbildung zur Eindickung des Blutes infolge von Stauung im venösen Gebiete führen und daher die erwähnten Werte erhöhen.

Bei amyloider Degeneration innerer Organe scheint immer eine erhebliche Verschlechterung der Blutmischung einzutreten.

Bei Komplikation mit Diabetes mellitus konstatierten wir Eindickung des Blutes.

Kurz zusammengefafst zeigt sich also bei chronischer Lungentuberkulose im ersten Beginn der Erkrankung im Blute eine Verminderung der roten Blutkörperchen und der Trockensubstanz, im zweiten Stadium dagegen, trotz bestehender hochgradiger Blässe und Abmagerung, trotz nachweisbarer Kavernen annähernd normale, manchmal übernormale Zahlen der roten Blutkörperchen mit normalen, in einigen Fällen mäfsig herabgesetzten Werten für die Trockensubstanz. Bei vorgeschrittener Phthise, zu der sich Fieber stärkeren Grades hinzugesellt hat, ganz besonders bei den akuten Formen entzündlicher Lungentuberkulose, finden sich für alle erwähnten Bestandteile des Blutes niedrige Werte.

Diese Verhältnisse der Blutmischung, welche in Hinsicht auf die normalen Werte im zweiten Stadium paradox erscheinen, glaube ich in folgender Weise erklären zu dürfen. Zunächst kann wohl kein Zweifel darüber sein, dafs Phthisiker im allgemeinen, und besonders solche in vorgeschrittenen Stadien, hochgradig anämisch sind. Zeigt uns doch jede Sektion die Verarmung der Organe an Blut in deutlichster Weise. Wenn trotzdem in gewissen Stadien der Erkrankung der einzelne Blutstropfen eine durchaus normale Zusammensetzung zeigt, so geht hieraus hervor, dafs das Blut in seinem Gesamtvolumen reduziert und eingeengt sein mufs, eine Thatsache, die auch durch die ungemein enge Beschaffenheit der oberflächlichen Blutgefäfse, besonders der Venen, deren Kapazität dadurch beträchtlich herabgesetzt ist, bewiesen wird.

Wir haben somit im vorgeschrittenen Stadium der Phthise häufig ohne Zweifel einen Zustand von Oligaemia vera, Verminderung der Gesamtblutmenge, vor uns, wobei die Zusammensetzung des Blutes in der Raumeinheit durchaus normal sein kann. Durch diese Zusammensetzung erklärt es sich, dafs, wo die Färbekraft des Blutes in den oberflächlichen Gefäfsen der durchsichtigen Schleimhäute zur Wirkung kommt, man häufig eine frischrote Färbung, gegenüber der allgemeinen Hautblässe konstatiert.

Die nächstliegende Erklärung für diese Einengung der ganzen Blutmenge ist die, dafs durch profuse Sekretionen, ganz besonders des Schweifses, in manchen Fällen des Bronchialsekrets oder diarrhoische Entleerungen, das Blut eine Eindickung erfahren hat; und diese Erklärung wird in der That von manchen Autoren als vollständig ausreichend angesehen.

Ohne nun zu bestreiten, dafs diese Verhältnisse in der That bei manchen Phthisikern die Blutmischung beeinflussen, glaube ich doch

gezeigt zu haben, dafs dieselben keineswegs für die grofse Menge der Phthisiker in der erwähnten zweiten Phase dieser Krankheit zutreffen, dafs sich vielmehr die normale Blutbeschaffenheit auch bei solchen Phthisikern nachweisen läfst, die nicht im geringsten schwitzen und auch sonst keinerlei abnorme Sekretionen aufweisen. Ja, man kann sogar sagen, dafs besonders stark schwitzende Phthisiker infolge des meist dabei bestehenden hohen Fiebers immer eine Herabsetzung der Bestandteile des Blutes zeigen. Ich glaube vielmehr, dafs die Blutmischung der Phthisiker in einer eigentümlichen Weise beeinflufst wird, für welche die Wirkungsweise des Tuberkulin ein Analogon bietet. Für dieses Extrakt aus den Stoffwechselprodukten der Tuberkelbacillen ist zuerst von Gärtner und Römer und später von mir (2) nachgewiesen worden, dafs es einen lymphtreibenden Einflufs im Blute ausübt, wie es Heidenhain in seiner bekannten Arbeit über lymphtreibende Mittel vom Krebsmuskelextrakt u. a. gezeigt hat, dafs nämlich durch das Tuberkulin ein Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die Gewebe hervorgerufen wird.

Im Anschlufs an diese Beobachtungen habe ich Extrakte aus käsig-pneumonischen und käsig-peribronchitischen Massen tuberkulöser Lungen gehörig zerkleinert, nach der Methode von Heidenhain extrahiert und bei Injektionen deutliche gleichartige lymphtreibende Wirkungen konstatiert wie bei Injektionen von Tuberkulin. Es zeigt sich bei allen diesen Versuchen, dafs das Extrakt aus tuberkulösen Massen menschlicher Lungen eine deutliche bluteindickende Wirkung besitzt, infolge deren das spezifische Gewicht des Blutes steigt und die Trockensubstanz sowohl des ganzen Blutes wie auch des Serum allein zunimmt. Diese Verhältnisse erklären meines Erachtens in der natürlichsten Weise die auffälligen Blutbefunde bei Kranken mit vorgeschrittener Lungenphthise; denn in diesem Stadium sind die Bedingungen für die Resorption tuberkulöser Zerfallsprodukte besonders günstig, während im Beginne der Erkrankung dieser Einflufs auf das Blut fortfällt und die Zeichen der Anämie daher auch im einzelnen Blutströpfchen deutlich ausgesprochen sind.

Die starke Herabsetzung der Blutmischung bei hektischen Fieberzuständen erklärt sich aus der Einwirkung der Stoffwechselprodukte der eitererregenden Bakterien, welche nach der heute gültigen Anschauung bei der Entstehung dieser Fieberverhältnisse die wichtigste Rolle spielen. (Vergl. hierüber S. 555.)

Bakteriologische Befunde. Von einzelnen Autoren, wie Weichselbaum, Meisels, Lustig, Sticker, Rütimeyer u. a. sind in Deckgläschenpräparaten vom Blute Tuberkulöser mit einer der gewöhnlichen Färbemethoden Tuberkelbacillen nachgewiesen worden, doch stehen diese Befunde sehr vereinzelt da und müssen in Rück-

sicht auf die bekannten Schwierigkeiten derartiger Blutfärbungen mit Vorsicht aufgenommen werden.

Wie leicht hier Irrtümer vorkommen können, z. B. durch die Anwendung bereits gebrauchter und nicht vollkommen gereinigter Deckgläschen, zeigen die bekannten Angaben von Liebmann über den vermeintlichen Befund von Tuberkelbacillen im Blute bei der Tuberkulinbehandlung.

Eitererregende Streptokokken, welche bei kavernöser Phthise aus den infizierten Höhlen stammten, konnten von Pasquale und Petruschky relativ häufig im Blute der Leiche, beim Lebenden jedoch von letzterem Autor nur einmal unter acht Fällen nachgewiesen werden.

Irgend eine wesentliche Bedeutung kommt diesen bakteriologischen Blutbefunden bei Tuberkulösen für klinisch-diagnostische Zwecke bisher noch nicht zu. Ob sich das von Krönig empfohlene Verfahren, das Blut zu centrifugieren und das Sediment auf Tuberkelbacillen zu untersuchen, bei zweifelhaften Fällen von Miliartuberkulose als brauchbar erweisen wird, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Litteratur.

Barbazzi. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. Nr. 35.
Becquerel u. Rodier. Erlangen 1845. S. 104.
Dehio. Petersb. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.
Devoto. Prager Zeitschr. Bd. XI. S. 176.
Einhorn. Diss. Berlin. 1884.
Fenoglio, J. Über die Wirkungen einiger Arzeneien auf den Hb-Gehalt des Blutes. Österreich. med. Jahrb. Heft 4. S. 635. 1882.
Gärtner u. Roemer. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.
Gnezda. Über Hämoglobinometrie. Dissert. Berlin 1886.
Grawitz, E. 1. Über die Anämien bei Lungentuberkulose und Carcinose. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 51. — 2. Klinisch-experimentelle Blutunters. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. Heft 5/6.
Halla. Cit. bei Rieder.
Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892. Heft 5/6. S. 475.
Jakowski. Beitrag zur Frage über die sog. Mischinfektionen der Phthisiker. Blutuntersuchungen etc. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 14. 1893. Nr. 23. S. 762.
Krönig. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1894. (Deutsche med. Wochenschr.)
Laache. Die Anämie. 1883. S. 63.
Laker, O. Bestimmungen über d. Hb-Gehalt d. Blutes mittels des v. Fleischl'schen Hämometers. Wien. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 18. 19. 25—28.
Liebmann. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 393. (Vgl. Kossel. Ibid. S. 302.)
v. Limbeck. Klin. Pathologie d. Blutes. 1896.
Lustig. Wien. med. Wochenschr. 1884.
Malassez. Recherches sur la richesse du sang en globules rouges chez les tuberculeux. Progrès méd. 1874. S. 38.
Meisels. Wien. med. Wochenschr. 1884.
Nasse. Cit. bei Rieder.
Neubert, G. Unters. d. Blutes bei der, die Phthisis pulm. und das Carcinom begleitenden Anämie. Dissert. Dorpat 1889.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. S. 200.
Oppenheimer. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Pasquale. Ziegler's Beiträge. Bd. XII. 1893. Heft 3.

Peiper. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 217.
Petruschky. 1. Tuberkulose und Septikämie. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 14. — 2. Unters. über Infektion mit pyogenen Kokken. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVII. 1894. S. 59.
Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891.
Rieder. Leukocytose. S. 153.
Rütimeyer. Centralbl. f. klin. Med. Bd. VI. 1885.
Samuel. Cit. bei Rieder.
Schmaltz. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 145.
Scholkoff, S. Zur Kenntnis des spez. Gew. des Blutes unter physiol. u. pathol. Verhältnissen. Dissert. Bern 1892.
Sticker. Centralbl. f. klin. Med. Bd. VI. 1885.
Stintzing. Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1893.
Strauer. Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen u. Krebskranken. Dissert. Greifswald 1893. — Zeitschr. f. klin. Med. 1893.
Straus u. Rohnstein s. S. 559.
Strümpell. Münch. med. Wochenschr. 1892. S. 50.
Türk s. S. 540.
Weichselbaum. Wien. med. Wochenschr. 1884

7. Syphilis.

Rote Blutkörperchen. Der Einfluſs, welchen das syphilitische Virus bei seiner Ausbreitung im menschlichen Körper auf das Blut ausübt, ist in vielen Fällen schon in dem Äuſseren der Kranken ausgeprägt, welche — besonders wenn es sich um Frauen handelt — eine allgemeine Blässe und auch sonstige anämische Zeichen darbieten, so daſs man geradezu von einer „syphilitischen Chlorose“ spricht. Man findet aber andererseits, besonders unter Männern, nicht wenige, welche in ihrem Äuſseren nichts von anämisierenden Einflüssen der syphilitischen Infektion verraten, vielmehr ihre habituelle Hautfärbung in unveränderter Weise bewahren.

Diese Verhältnisse haben naturgemäſs zahlreiche Ärzte, welche über ein gröſseres Krankenmaterial von Syphilitischen geboten, veranlaſst, durch Untersuchungen des Blutes einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise des syphilitischen Giftes auf die Körpersäfte zu versuchen, indes begegnen wir bei den teilweise sich direkt widersprechenden Ansichten der einzelnen Autoren einem Umstande, welchen ich schon mehrfach erwähnt habe, daſs nämlich die Zahlen der Blutanalysen oft ohne jede individuelle Berücksichtigung des einzelnen Falles summarisch veröffentlicht sind, so daſs man höchstens aus eingestreuten Bemerkungen einen unsicheren Anhaltspunkt über die allgemeine Konstitution der untersuchten Kranken gewinnt. Nimmt man an, daſs die syphilitische Infektion einen gewissen schädigenden Einfluſs auf die Zusammensetzung des Blutes ausübe, so ist von vornherein klar, daſs sich diese Schädigung bei einem in schlechter Wohnung und Verpflegung lebenden Mädchen in viel stärkerem Maſse ausprägen wird, als bei einem jungen, robusten, gut genährten Arbeiter.

Über das Verhalten der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse der syphilitischen Erkrankung rühren die ersten exakten Untersuchungen von Grassi und Wilbuszewicz her, von welchen der letztere im Beginne des syphilitischen Prozesses eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen konstatierte, welche von einer Ver-

mehrung unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung gefolgt war, ein Resultat, welches mit einigen Modifikationen von den meisten Autoren bestätigt wurde. Auch Keyes, Laache, Malassez, Gaillard, Anz und Lezius fanden Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse der syphilitischen Erkrankung, während Sörensen dieselbe nicht konstatieren konnte.

Von den Untersuchern der jüngsten Zeit fand Biegański, dafs sich die Zahl der roten Blutkörperchen unter der Wirkung des Syphilisgiftes lange Zeit hindurch nicht verändert, indes mufs hierbei bemerkt werden, dafs es sich bei diesem Autor fast durchweg um Fälle mit frischer Infektion handelte, welche auch äufserlich keine Zeichen von Anämie darboten. Neumann und Konried geben an, dafs sich zur Zeit des Primäraffektes keine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen nachweisen läfst, dafs sich dieselben dagegen bei der konstitutionellen Syphilis bis um ein Drittel der Normalzahl vermindern. Im sekundären Stadium waren konstant Verminderungen der Zahl der roten Blutkörperchen vorhanden, die im tertiären Stadium weniger deutlich ausgeprägt waren. Unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung sahen auch diese Autoren die Zahlen der Erythrocyten wieder bis zur Norm steigen.

Stonkowenkoff beobachtete, dafs schon im Inkubationsstadium, oft ziemlich lange vor dem Ausbruch des Exanthems eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen eintrat, besonders in den Fällen, bei welchen fieberhafte Temperatursteigerungen vorhanden waren. Diese Verschlechterung der Blutmischung steigerte sich beim Ausbruch des Exanthems, ebenso bei jedem Rezidiv, während sie unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung schnell rückgängig wurde.

Loos konstatierte bei hereditär syphilitischen Kindern eine starke Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, Schiff fand bei Säuglingen erst nach dem Schwinden syphilitischer Erscheinungen Herabsetzung dieser Zahlen. Bemerkenswert sind bei den Untersuchungen von Loos die zahlreichen Befunde von Megalo- und Mikrocyten und auch von kernhaltigen roten Blutkörperchen, welche bisweilen in ganz aufserordentlicher Menge auftraten. Unzweifelhaft handelte es sich bei diesen Kindern um Formen schwerster Anämie, und Loos giebt selbst an, dafs dieselbe mitunter zur unmittelbaren Todesursache für die Kinder wurden.

Morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen gehören nicht zum Bilde unkomplizierter Syphilis, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, vielmehr fanden Hamel (s. Litt.) und Bruns bei zahlreichen Untersuchungen auf meiner Abteilung für

Syphilitische völlig normale Verhältnisse der roten Zellen und niemals körnige Degeneration.

Hämoglobin. Fast alle bisher aufgeführten Autoren haben auch Messungen mit dem Fleischl'schen Hämometer ausgeführt und konstatieren dabei zum Teil relativ schnelles Sinken des Hb-Gehaltes im Vergleich zur Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen. Besonders Neumann und Konried geben an, dafs der Hb-Gehalt schon im Stadium des Primäraffektes um 15—30 % verringert sei, dafs diese Abnahme sich bei älteren unbehandelt gebliebenen Fällen sekundärer Syphilis bis auf 45—75 % steigere, und dafs für die Spätformen der tertiären Lues der niedrige Hb-Gehalt geradezu charakteristisch sei.

Auch Gaillard, Lezius und Justus fanden bei Fällen von nicht behandelter Syphilis im Beginne sekundärer Erscheinungen starken Abfall des Hämoglobin, welches mit der Rückbildung des Krankheitsprozesses wieder zunahm, und ebenso fand Grafsmann bei fast allen im sekundären Stadium stehenden Syphilitischen mehr oder minder beträchtliche Herabsetzungen des Hb-Gehaltes.

Den Eisengehalt des Blutes Syphilitischer haben Oppenheim und Löwenbach mit dem Jolles'schen Ferrometer bestimmt und in ganz gleichsinniger Weise mit dem Hb-Gehalt vermindert gefunden, dabei waren die roten Blutkörperchen nicht nennenswert vermindert.

Über **die Einwirkung von Quecksilberkuren** auf das Blut von Syphilitischen lauten die Angaben verschieden. Während Leichtenstern und Justus eine Verminderung des Hb-Gehaltes infolge davon sahen, berichteten Selenew, Wilbouscewicz u. a. über erhebliche Vermehrungen des Hb nach Quecksilbergebrauch. Neuere Untersuchungen von Grafsmann sowie von Oppenheim und Löwenbach haben aber ergeben, dafs ein bestimmtes gesetzmäfsiges Verhalten des Hb nach Quecksilbergebrauch nicht nachweisbar ist, sondern dafs in einigen Fällen eine Vermehrung, in anderen dagegen eine Verminderung eintritt.

Leukocyten. Eine Vermehrung der Leukocyten wird bei den meisten Fällen von Lues beobachtet. Sie zog bereits die Aufmerksamkeit von Virchow auf sich, welcher annahm, dafs die Leukocytose gerade in jenen Fällen von Syphilis ausgebildet sei, in welchen die Lymphdrüsen in grofser Ausdehnung erkrankt seien. Virchow war der Ansicht, dafs, sobald infolge fettiger Metamorphose in den Drüsen die Zufuhr von Leukocyten zum Blute aufhöre, sich jene Form von Oligämie entwickele, welche man syphilitische Chlorose nennt.

Wilbuscewicz fand, dafs unter dem Einflusse des Syphilisgiftes mit der Abnahme der Erythrocyten eine Zunahme der Leukocyten ein-

trat, und ähnlich äufserte sich Biegański, welcher besonders eine Zunahme der Lymphocyten fand, ferner Stonkowenkoff, welcher eine Steigerung der Leukocytenzahl auch bei jedem Recidiv beobachtete und Neumann und Konried, welche ein Ansteigen der Leukocyten parallel mit dem Absinken der roten Blutkörperchen und umgekehrt konstatierten.

Loos fand bei hereditär syphilitischen Kindern fast konstant sehr hohe Zahlen für die Leukocyten und unter diesen auch Myelocyten, welche ebenso wie die oben erwähnten Megaloblasten und kernhaltigen roten Blutkörperchen mit grofser Wahrscheinlichkeit auf ein starkes Ergriffensein der Knochen hindeuten, die ja bei den syphilitischen Erkrankungen Neugeborener eine wichtige Rolle spielen.

Während Rille ebensowohl eine Vermehrung der Lymphocyten, wie der eosinophilen Zellen und in einigen Fällen schwerer syphilitischer Anämie auch bei Erwachsenen Myelocyten fand, ermittelte Lezius ein normales relatives Verhältnis zwischen weifsen und roten Blutzellen und konnte speziell auch keine Vermehrung der Lymphocyten beobachten, welche man nach Virchow's Anschauungen über Drüsenreizungen doch vorzugsweise im Blute erwarten müsse.

Diese letztere Angabe läfst sich indes nicht aufrecht erhalten, denn Becker beobachtete besonders bei jugendlichen Individuen im Stadium der sekundären Lymphdrüsenschwellung oft ausgesprochene Lymphocytose, wie schon oben (S. 115) erwähnt wurde, und ich kann diese Angabe auf Grund eigener Erfahrungen nur bestätigen.

Das Blutserum fand ich in mehreren Fällen in seiner Gesamtmenge der Blutkörperchenmasse gegenüber vermehrt und dabei in seinem spezifischen Gewicht erhöht, so dafs auch hieraus auf eine Verringerung des Hb-Gehaltes im ganzen geschlossen werden kann.

Ein junger Mann z. B., welcher mit schwerer sekundärer Lues zur Aufnahme kam, welche sich seit 6 Wochen entwickelt hatte und bis dahin nicht behandelt worden war, zeigte:

ein spez. Gewicht des Blutes von 1055
„ „ „ „ Serum von 1033

ein Verhältnis des roten Blutkörperchen-Volumens zum Serum-Volumen von 39 : 61.

Litteratur.

Anz. Über die morphol. Veränderungen des Blutes bei Syphilis. (Russisch.) Ref. in Virch.-Hirsch's Arch. 1892. II. S. 537.

Biegański. Über die Veränderungen des Blutes unter dem Einflufs von Syphilis u. pharmakol. Gaben von Quecksilberpräparaten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1892. S. 43.

Gaillard. De l'action du mercure sur le sang chez les syphilitiques et les anémiques. Gaz. des hôp. 1885. Nr. 74.

Grassi. L'union médic. 1857.

Grafsmann. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901. S. 290.

Hamel. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1900. S. 357.

Justus. Über durch Syphilis verursachte Blutveränderungen. Gesellsch. d. Ärzte in Budapest. Ref. in Allg. med. Central-Zeitg. 1894. S. 140.

Keyes. The effect of small doses of Mercury in modifying the number of the red corpusc. in Syphilis. The Amer. journ. of the med. sc. 1876.

Kozlowski. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1896. S. 465.

Laache. Die Anämie. 1883.

Leichtenstern. Über den Hb-Gehalt etc. 1878.

Lezius. Blutveränderungen bei d. Anämie der Syphilitischen. Dissert. Dorpat 1889.

Liégeois. Gaz. des hôpitaux. 1869.

Loos. Die Anämie bei hereditärer Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 291.

Malassez. Arch. de phys. norm. et pathol. 1886.

Neumann u. Konried. Eine Studie über die Veränderungen des Blutes infolge des syphil. Prozesses. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 19.

Oppenheim u. Löwenbach. Bluntunters. bei konstitut. Syphilis unter dem Einflusse der Hg-Therapie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1902. S. 425.

Rille. Über morphol. Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 9.

Schiff. Ein Beitrag zur Hämatologie der an Lues hered. u. Rachitis leidenden Säuglingen. Pesth. med.-chir. Presse. 1892. Nr. 3.

Schlesinger. 1. Experimentelle Unters. über die Wirkung lange Zeit fortgegebener kleiner Dosen Quecksilber auf Tiere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1880. Bd. 13. — 2. Über die Beeinflussung der Blut- u. Serumdichte durch Veränderungen der Haut etc. Virch. Arch. Bd. 130. S. 145.

Sörensen. Cit. bei Reinert, Zählung d. Blutk. 1891.

Selenew u. Stonkowenkoff. Über die syphilitische und merkurielle Chloranämie. Annal. f. Dermatol. 1892. August.

Virchow. Die krankh. Geschwülste. Bd. II. S. 419.

Wassermann. Lymphämie u. Hauterkrankungen. Dermatol. Zeitschr. Bd. I.

Wilbuscewicz. De l'influence des préparations mercurielles sur le sang. Arch. de phys. norm. et pathol. 1874.

8. Typhus recurrens.

Bakteriologisches. Im Jahre 1873 erschien eine kurze Mitteilung von Obermeier (1), worin derselbe über Befunde von feinsten, spiraligen Fäden im Blute bei Rekurrenskranken berichtete, welche er schon 1868 gelegentlich gesehen, im erstgenannten Jahre jedoch bei einer gröſseren Anzahl von Rekurrenskranken lediglich zur Zeit der Fieberperiode gefunden hatte, während sie in der Apyrexie nicht im Blute zu sehen waren. Er beschrieb diese Spirillen oder Spirochäten als feinste Fäden, dünnen Fibrinfäden an Dicke vergleichbar, mit einer drehenden Eigenbewegung um die Längsachse und einer vorschreitenden spiraligen Bewegung. Diese Bewegungen dauerten noch 2—8 Stunden auſserhalb des Organismus fort. Durch mehrere kurz darauf folgende Mitteilungen vervollständigte Obermeier (2) diese Entdeckung noch nach mehreren Richtungen und berichtete speziell über Versuche mit Einspritzung von Rekurrensblut bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen, wobei sich negative Resultate ergaben.

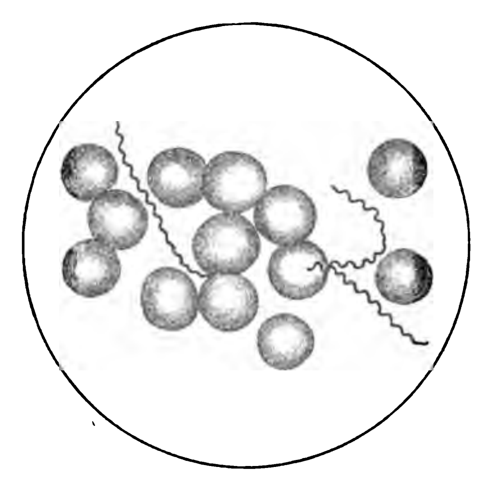
Sehr schnell folgte auf diese Entdeckung die Bestätigung von anderen Seiten. Bliesener beobachtete, daſs die Fäden gewöhnlich am zweiten oder dritten Tage des Anfalls auftraten. Engel fand dieselben ebenfalls bei 18 Kranken während des Fiebers und untersuchte auch das Blut bei anderen Krankheiten — mit negativem Erfolge — auf das Vorkommen derselben.

Weitere Bestätigungen folgten schon im Jahre 1874 durch Birch-Hirschfeld, Weigert, Lebert, Naunyn, Litten und bald darauf von russischer Seite durch Laptschinski, Mannassëin, Djatschenko und besonders Moczutkowsky. Aus dem Jahre 1877 ist besonders noch eine eingehende Monographie von Heydenreich zu erwähnen.

In den letzten Jahren sind wenig neue Mitteilungen über diesen Parasiten erschienen, jedenfalls weil derselbe, mit Ausnahme von Ruſsland, aus Europa verschwunden ist, nachdem gegen Ende der sechziger und im Anfang der siebziger Jahre Epidemien in groſser Ausbreitung besonders in den östlichen Provinzen und Staaten auftraten.

Aus den Erfahrungen der verschiedenen Untersucher gelegentlich dieser grofsen Epidemien läfst sich folgendes über die Eigenschaften dieser interessanten Mikroorganismen berichten. Die Spirochäten (Spirillum Obermeieri) treten zur Zeit des Fieberanfalles bei Rekurrenskranken zunächst in spärlicher Anzahl im Blute auf, doch sind auch kurz vor dem Beginne des Fiebers geringe Mengen derselben gesehen worden (Heydenreich).

Nach Ansicht der meisten Autoren nehmen dieselben im weiteren Verlaufe des Fiebers zu; indessen giebt es auch zu verschiedenen Tageszeiten Schwankungen in der Zahl derselben. Mit dem Absinken des Fiebers verschwinden die Spirillen aus dem Blute; doch sind sie nach Bliesener noch in geringer Zahl einige Stunden nach



Rekurrens-Spirillen im Blute.

Abfall der Temperatur auf ca. 36 $^0/_0$ zu finden. In der Zeit der Apyrexie sind sie in der Regel der Fälle vollständig aus dem Blute verschwunden, und nur vereinzelte Befunde spärlicher Spirillen in dieser Periode werden von Naunyn, Birch-Hirschfeld, Litten, Unterberger erwähnt.

Das Auffinden der Spirillen ist in der Regel nicht schwierig, und die Gebilde sind sehr gut schon mit mittelstarken Trockensystemen ohne jede Färbung sichtbar. Die Untersuchung am frischen Blutströpfchen empfiehlt sich besonders, weil sich die Spirillen durch ihre lebhaften Bewegungen am sichersten verraten. Man sieht bei Anwesenheit derselben die roten Blutkörperchen plötzlich anscheinend ohne jeden Grund an einer bestimmten Stelle des Präparates in Bewegung geraten und entdeckt dann als Agens dieser Störung die sich lebhaft bewegenden Spirillen.

Man hat hier einen ähnlichen Eindruck wie beim Malariablute, wenn Geifselfäden der Parasiten durch ihre lebhaften Bewegungen die roten Blutkörperchen peitschen. Manchmal sind die Spirillen zu mehreren in Knäuelform zusammengeballt. In Trockenpräparaten nehmen die Spirillen die gewöhnlichen Anilin-Bakterienfarben sehr gut an. Karlinski gelang es, Geifseln an einzelnen Spirillen zu färben. Sehr merkwürdig ist die von allen Seiten bestätigte Thatsache, dafs diese Spirillen auf unseren bekannten Bakterien-Nährböden nicht zum Wachstum gelangen. Aufserhalb des Körpers gelang es Heydenreich, die Spirillen 130 Tage lebensfähig zu erhalten.

Die Übertragung des Rekurrensblutes auf Tiere hat sich auch bei späteren Versuchen ebenso fruchtlos erwiesen, wie im Beginne bei Obermeier, und nur bei Übertragungen auf Affen gelingt es, wie Carter zuerst und später Koch gezeigt haben, dieselben zur Entwickelung zu bringen und Fieberanfälle hervorzurufen. Impfungen von Rekurrensblut auf gesunde Menschen sind bekanntlich von Moczutkowsky in Odessa in gröfserer Anzahl ausgeführt worden, und zwar mit positivem Erfolge. Im Darmtraktus des Blutegels halten sich die Spirillen nach Karlinski längere Zeit lebensfähig.

Über die Fortpflanzung dieser Gebilde herrscht vorläufig noch keine Gewifsheit; zwar haben Sarnow und v. Jaksch sporenartige Gebilde im Blute gesehen, aus welchen sich die Spirillen entwickeln sollen, doch bedürfen diese Angaben wohl noch weiterer Bestätigung.

Der Untergang der Spirillen wird nach manchen (Wernich) auf giftige Stoffwechselprodukte der Bakterien zurückgeführt. Metschnikoff dagegen beobachtete eine lebhafte Phagocytose in der Milz, deren fressende Zellen sich ausgestopft fanden mit zusammengeballten Spirillen, und diese Angaben sind durch interessante Versuche von Sudakewitsch bestätigt worden, welcher Rekurrensblut auf Affen übertrug, von denen ein Teil gesund war, während zwei anderen vorher die Milz exstirpiert war. Während die gesunden Affen nach der Periode des Fiebers in die regelmäfsige Apyrexie übergingen, gingen die entmilzten Affen nach 8—9 Tagen zu Grunde und zeigten massenhaft verfilzte Spirillen im Blute, womit der genannte Autor die Ansicht Metschnikoffs bestätigt, dafs die Spirillen vorwiegend in der Milz getötet werden.

Biliöses Typhoid. Von besonderer Wichtigkeit hat sich die Entdeckung dieser Bakterien für die Auffassung einer eigentümlichen Krankheitsform ergeben, welche in ihrem Verlaufe viel Ähnliches mit dem Rückfallfieber hat, indessen sich durch einen besonders schweren Verlauf und das Auftreten von Ikterus auszeichnet, eine Form, die man

als Typhus icterodes, biliöses Typhoid, bezeichnet, und welche auch heute noch in Smyrna herrscht. Schon bei einer der grofsen Epidemieen in der Mitte des vorigen Jahrhunderts sprach sich Griesinger, welcher diese Krankheitsform in Kairo in gröfserem Umfange beobachtete, und für sie den Namen „biliöses Typhoid“ vorschlug, entschieden dafür aus, dafs dieselbe eine schwerere und im Durchschnitt mehr anhaltende Form des Rekurrensfiebers sei, und diese Auffassung wurde nach der Entdeckung der Spirillen in glänzender Weise dadurch bestätigt, dafs es gelang (Moczutkowsky, Meschede, Heydenreich u. a.), im Blute dieser Kranken stets ebenfalls die Spirillen zu konstatieren, ja der Beweis wurde sogar noch stringenter dadurch geführt, dafs Moczutkowsky das Blut eines an biliösem Typhoid leidenden Kranken Gesunden einimpfte und dadurch gewöhnliche Rekurrens hervorrief.

Rote Blutkörperchen. Über die Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen liegt bei dieser Krankheit wenig Zuverlässiges vor, da z. B. in der sonst vortrefflichen Abhandlung von Heydenreich die Zählungen lediglich nach dem Verhältnis der roten und weifsen Blutkörperchen in einem Gesichtsfelde gemacht sind. Halla und Boeckmann berichten über Verminderungen der roten Blutkörperchen, welche nach Boeckmann schon in der Fieberperiode beginnen und unmittelbar nach der Krise ihren Höhepunkt erreichen sollen.

Leukocyten. — Bei der Untersuchung der farblosen Blutzellen ist besonders das häufige Auftreten von pigmenthaltigen Zellen bemerkt worden, und zwar handelt es sich um Melanin, über dessen Herkunft nichts Sicheres auszusagen ist. Eine derartige Melanämie findet sich ebenfalls bei Malariakranken (s. u.). Die Zahl der Leukocyten ist nach der Angabe von Laptschinsky und der zuletzt genannten Autoren während der Fieberanfälle beträchtlich gesteigert und sinkt zur Zeit der Apyrexie.

Sonstige Befunde. — Schliefslich sei noch eines eigentümlichen Befundes erwähnt, den schon Obermeier, Ponfick, Bliesener, Litten u. a. bei ihren Studien des Blutes dieser Kranken machten, welcher protoplasmatische Bildungen betrifft, die von den genannten Autoren und besonders von Heydenreich genauer beschrieben sind. Diese protoplasmatischen Gebilde werden als kompakte, zumeist aber mit Vakuolen versehene, vielfach zerklüftete Formen beschrieben, farblos, von wechselnder Gröfse und zum Teil mit Körnchen und Fetttröpfchen besetzt, manchmal auch rote Blutkörperchen enthaltend.

Über die Bedeutung dieser Gebilde herrschen verschiedene Ansichten, man hat dieselben für Zellen der Milz und des Knochenmarks gehalten, welche während des Fiebers in die Blutbahn geschwemmt

würden; man hat sie ferner als verfettete Leukocyten oder Endothelzellen angesprochen, ohne dafs jedoch, wie gesagt, bisher eine Klärung hierüber vorhanden wäre. Sacharoff hält diese Protoplasmaklumpen für die spezifischen Hämatozoen der febris recurrens; aus Fragmenten des Protoplasma sollen sich junge Hämatozoenformen entwickeln, welche in die roten Blutkörperchen eindringen und darin heranwachsen; aus Fragmenten ihres Kernes sollen spirochätenähnliche Formen entstehen und dadurch möglicherweise die Obermeier'schen Spirillen. In Rücksicht auf manche Eigentümlichkeit der Spirillen, welche mit ihrer Klassifizierung unter die Bakterien nicht übereinstimmen (Versagen künstlicher Züchtung) wären weitere Untersuchungen mit den modernen Hilfsmitteln, besonders am erwärmten Objekttisch, bezüglich dieser eigentümlichen Gebilde sehr erwünscht.

Litteratur.

Birch-Hirschfeld. Mitteil. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XIII. Heft 3. — Schmidt's Jahrb. 106. Heft 2.

Bliesener. Über febris recurrens. Dissert. Berlin 1873.

Böckmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 481.

Carter. Aspect of the blood-spirillum in relapsing fever. Brit. med. Journ. 1881. 1. Oktober.

Djatschenko. Das rückkehrende Fieber. Med. Westnik. (russ.) 1875. (Cit. bei Heydenreich.)

Engel. Berl. klin. Wochenschr. 1873. Nr. 35.

Heydenreich. Klin. u. mikroskop. Unters. über den Parasiten des Rückfalltyphus. Berlin 1877.

v. Jaksch. Klinische Diagnostik. 1892.

Karlinski. Weitere Beiträge zur Kenntnis des fieberhaften Ikterus. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 11.

Laptschinsky. Blutkörperchenzählungen bei einem Rekurrenskranken. Diss. (Russ.) 1875. — Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 36.

Lebert. Biliöses Typhoid. Ziemss. Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 2. T. 1.

Litten. Die Rekurrensepidemie in Breslau 1872—73. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1874. Bd. XIII. S. 155.

Manassëin. Zur Lehre von den Spirochät. Obermeieri. Petersb. med. Wochenschr. 1876. Nr. 18.

Meschede. Die Rekurrensepidemie zu Königsberg i. Pr. 1879/80. Virch. Arch. 1887. S. 392.

Metschnikoff. Über den Phagocytenkampf bei Rückfalltyphus. Virch. Arch. Bd. 109. 1887. S. 177.

Moczutkowsky. 1. Experimentaluntersuchung über die Inokulationsfähigkeit des Typhus. Vorl. Mitteil. (Russ.) Moskowsky Wratschebny Westnik. 1876. Nr. 4. — 2. Materialien zur Pathologie u. Therapie des Rückfalltyphus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 24. 1879. S. 80.

Naunyn. 1. Über die Obermeier'schen Körperchen im Blute Rekurrenskranker. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Nr. 7. S. 81. — 2. Ein Fall von Febr. recurr. mit

konstantem Spirochätengehalt. Mitteil. a. d. med. Klinik zu Königsberg. Leipzig 1888. S. 300.

Obermeier. 1. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1873. Nr. 10. — 2. Berl. klin. Wochenschr. 1873. S. 391.

Ponfick. 1. Über das Vorkommen abnormer Zellen im Blute von Rekurrenskranken. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. Nr. 25. — 2. Virch. Arch. Bd. 60.

Sacharoff. Über die Ähnlichkeit der Malaria-Parasiten mit denjenigen der Febr. recurrens. (Ref.) Centralbl. f. Bakter. u. Paras. Bd. V. 1889. S. 420.

Sudakewitsch. Recherches sur la fièvre récurrente. Annal. de l'inst. Pasteur. 1891. p. 338.

Unterberger. Febr. recurrens im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. X. H. 1/2.

Weigert. Erfahrungen in Betreff der Obermeier'schen Rekurrensfäden. Berl. klin. Wochenschr. 1873. Nr. 49.

Wernich. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 4.

9. Malaria-Erkrankungen.

Historisches über die Malaria-Parasiten. — Das Hauptinteresse bei den Blutuntersuchungen Malariakranker hat sich seit der Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran im Jahre 1880 vornehmlich auf das Studium dieser Mikroorganismen konzentriert. Und mit Recht, denn die biologischen Verhältnisse dieser kleinsten Lebewesen, ihre ätiologische Stellung zu den Malariaerkrankungen und die hohe praktische Bedeutung, welche positiven wie negativen Befunden bei Blutuntersuchungen in Rücksicht auf Diagnose und Prognose, sowie auf Therapie und Prophylaxe innewohnt, verdienen vollauf das rege Studium, welches auf diese Organismen verwendet ist, und welches trotz der kurzen, seit der Entdeckung verflossenen Zeit zu einer ganz gewaltigen Litteratur geführt hat.

Die Geschichte dieser Parasiten des Wechselfiebers ist an und für sich zu interessant, als dafs sie hier ganz übergangen werden könnte, wenn auch naturgemäfs — um den Rahmen des Buches nicht zu überschreiten — nur die wichtigsten Momente derselben angeführt werden können.

Die Malariaparasiten beziehungsweise ihre Produkte hatten das Schicksal, schon seit Jahren von mehreren Beobachtern gesehen zu sein, welche die abnormen Gebilde im Blute beschrieben, ohne jedoch die richtige Deutung derselben zu geben. Schon im Jahre 1847 berichtete Meckel über kleine glashelle Körperchen im Blute einer Geisteskranken, welche ein, zwei, vier und mehr Pigmentkörnchen führten, und besonders reichlich in den feinen Gefäfsen der grauen Hirnsubstanz steckten. Er unterschied dieselben scharf von den Lymphzellen, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dafs diese klar gezeichneten Gebilde identisch waren mit unseren heutigen Malariaparasiten. Später erregten diese pigmentierten Gebilde die Aufmerksamkeit von Virchow, in dessen Werken sich mehrfach Bemerkungen über pigmentierte Zellen im Blute finden, und von Rokitanski, auf dessen Veranlassung Heschl dieselben studierte. Planer unterschied eben-

falls die hyalinen pigmenthaltigen Körperchen von den Lymphzellen und hielt dafür, dafs das Pigment im kreisenden Blute entstehen könne. Ganz besonders klar beschrieb Frerichs die Veränderungen, welche bei der sog. Melanämie in der Leber, Milz, Lungen, Nieren und besonders im Gehirn stattfinden, in welchem er neben dem Pigment farblose hyaline Konkretionen fand, welche gewisse Hirnkapillaren vollständig verstopften.

Von diesen wichtigen Befunden wurde die Aufmerksamkeit nach einer ganz anderen Richtung gelenkt, als im Beginne der bakteriologischen Ära auch für diese Krankheiten Spaltpilze als Erreger gesucht, gefunden und beschrieben wurden. Am meisten Aufsehen machten die Mitteilungen von Klebs und Tommasi Crudeli, welche einen Bacillus als Agens der Krankheit aus der Luft, dem Wasser und Boden sumpfiger Gegenden züchteten und in Tierversuchen Erscheinungen durch Injektionen desselben hervorriefen, die analog dem menschlichen Sumpffieber sein sollten. Eine grofse Reihe italienischer Forscher bestätigte im wesentlichen diese Resultate, und die bakteriologische Grundlage der Malariaätiologie schien gesichert.

Da erschienen im Jahre 1880 die ersten Mitteilungen von Laveran an die Académie de Médecine in Paris, in welchen er die hyalinen, kugeligen, kernlosen, zumeist pigmentierten Gebilde im Blute, zu welchen auch gewisse halbmondförmige Abarten hinzukamen, für die Parasiten der Malaria erklärte; und zwar waren seine letzten Zweifel beseitigt worden, nachdem er am 6. November 1880 am Rande mehrerer der erwähnten kugeligen Gebilde bewegliche Geifselfäden bemerkt hatte, deren lebhafte Bewegungen keinen Zweifel über die belebte Natur dieser Elemente liefs. Schon 1881 folgte eine genauere Beschreibung seiner Befunde, in welcher Laveran vier Formen der Hämatozoen unterschied: 1. corps sphériques, kugelige Gebilde, 2. flagella, Geifselform, 3. corps en croissant, Halbmond- oder Sichelform, 4. corps segmentés ou en rosace, Rosettenform.

Während die erste Bestätigung dieser Angaben im Jahre 1883 von Reichardt gebracht wurde, welcher den neuen Parasiten vollständig anerkannte, vergingen Jahre, bis diejenigen Untersucher, welchen das gröfste Material an Intermittenskranken zu Gebote stand — die italienischen Ärzte — sich zu den Anschauungen Laveran's bekehrten, trotzdem letzterer persönlich im Jahre 1882 Gelegenheit hatte, in Rom die neuen Parasiten zu demonstrieren. Noch im Jahre 1884 bestritten Marchiafava und Celli auf das energischste die parasitäre Natur dieser Gebilde, hielten dieselben vielmehr ebenso wie die Geifselfäden für Degenerationsprodukte der roten Blutkörperchen, und sahen Mikrokokken als die eigentlichen Erreger der Malaria an, während

Tommasi Crudeli an der ätiologischen Bedeutung des Bacillus festhielt. Erst zwei Jahre später beschrieben Marchiafava und Celli ähnliche Gebilde wie Laveran, unter den Namen von Plasmodien, und im weiteren Verlaufe haben dann, nachdem die Theorie der bakteriellen Ätiologie von den meisten — wenn auch nicht allen — verlassen war, gerade italienische Forscher, und zwar aufser den genannten besonders Golgi, Canalis, Bignami, Bastianelli, Bacelli, Celli, Guarnieri, Grassi, Feletti u. a. der Biologie dieser Parasiten ein eingehendes Studium gewidmet. Von fremdländischen Forschern sind ferner besonders Councilman, Abbot, Osler, Sternberg, James, Manson, R. Ross, Romanowski, Metschnikoff und Chenzinski zu nennen; und in Deutschland resp. Österreich, wo diese Studien erst verhältnismäfsig spät aufgenommen wurden, haben sich besonders Paltauf, A. u. F. Plehn, Quincke, Ziemann und Mannaberg um die Erforschung der parasitären und epidemiologischen Verhältnisse der Malariaerkrankungen verdient gemacht.

Die Biologie des Malariaparasiten im menschlichen Blute. (Schizogonie.)

Die Parasiten der menschlichen Malaria stellen kleine glashelle Körperchen dar, welche im Innern der roten Blutkörperchen zu gröfseren Formen heranwachsen und sich durch Eigenbewegungen auszeichnen, welche im Ausstrecken von Plasmafortsätzen (Pseudopodien) bestehen und den amöboiden Bewegungen anderer niederer Organismen ähnlich sind.

Beim Heranwachsen scheiden die Parasiten einen schwarzen Farbstoff in Gestalt feinster Körnchen und Stäbchen in ihrem Innern ab, die im lebenden Parasiten bei stärksten Vergröfserungen deutliche kreisende und fliefsende Bewegungen zeigen, welche man auf Plasmaströmungen im Innern des Parasiten bezieht. Wie schon Laveran richtig erkannte, besteht das schwarze Pigment aus Melanin und dieses wird aus dem Hämoglobin als Produkt der verdauenden Thätigkeit des Parasiten gebildet. Beim weiteren Wachstum des Parasiten wird das Hämoglobin der befallenen Blutzelle vollständig aufgezehrt und es ergiebt sich daraus, dafs die von den Parasiten befallenen Blutzellen dem Untergange geweiht sind.

Während man anfänglich die Parasiten für strukturlose Gebilde hielt, wurde weiterhin von Grassi und Feletti, ferner von Mannaberg, ganz besonders aber von Ziemann mit seiner auf S. 15 erwähnten Verbesserung des von Romanowski angegebenen Färbeverfahrens das Vorhandensein von Kernsubstanz in den Parasiten konstatiert und die Vermehrung der Parasiten, welche man früher

kurzweg als „Sporulation“ bezeichnete, auf eine Teilung der entwickelungsreifen Kernsubstanz in einzelne Tochter-Segmente zurückgeführt, welche je aus einem kleinen Partikelchen mit einer achromatischen Zone (Ziemann) bestehen. Bei der Färbung nach Ziemann nehmen die Kernsubstanzen einen karminartigen, rötlichen Farbton an im Gegensatz zu dem sich blau färbenden Plasma des Parasiten.

Durch die neueren zoologischen Forschungen von Schuberg, Schaudinn, Pfeiffer, Siedlecki u. a. hat sich die Thatsache ergeben, dafs sich bei der Entwickelung der Malaria-Parasiten viele Ähnlichkeiten mit den biologischen Verhältnissen der Coccidien finden, und dafs auch den Malaria-Parasiten, ebenso wie den Coccidien ein doppelter Entwickelungsgang zukommt, dessen Studium gerade in der letzten Zeit die gröfste Beachtung gefunden hat.

Wir müssen bei den Malariaparasiten unterscheiden:

1. **einen ungeschlechtlichen Entwickelungscyklus**, den der Parasit im Blute des Menschen vollendet, und
2. **einen geschlechtlichen Cyklus**, den er aufserhalb des Blutes in den Organen eines Tieres (Wirtes oder Zwischenwirtes, je nach Ansicht der einzelnen Autoren) durchmacht.

Der ungeschlechtliche Cyklus im menschlichen Blute wird nach der zoologischen Nomenklatur (Schaudinn) als **Schizogonie** (von Grassi als Monogonie) bezeichnet. Der Schizont (nach Grassi Monont) ist gleichbedeutend mit den beschriebenen menschlichen Parasiten, und die Produkte der Kernteilung, welche als junge Parasiten aus den Reifungsformen entstehen, werden von Schaudinn als Merozoiten (von Grassi als Sporozoiten) bezeichnet. Sie machen im menschlichen Blute stets denselben Entwickelungsgang durch, während die zweite Form des geschlechtlichen Entwickelungsganges den später zu besprechenden komplizierten Cyklus darstellt.

Klassifizierung. Über die Stellung dieser Parasiten im zoologischen System ist bis heute noch keine völlige Übereinstimmung unter den einzelnen Autoren erzielt worden. Laveran rechnete dieselben anfänglich zur Familie der „Oscillarien“, besonders in Rücksicht auf die Geifselform, später wandte er die sehr zweckmäfsige Bezeichnung als „Hämatozoon“ an. Die Bezeichnung als „Plasmodium“, welche von den Italienern eingeführt wurde, ist von vielen für sämtliche Formen der Malariaparasiten angenommen worden und in den allgemeinen Sprachgebrauch übergegangen, obgleich in der Zoologie als Plasmodien sonst Gebilde anderer Zusammensetzung verstanden werden.

Als Plasmodium malariae quartanum (Golgi) oder Haemamoeba malariae (Grassi und Feletti) wird der **Parasit des Quartanfiebers** von dem Plasmodium vivax s. Haemamoeba vivax (Grassi und Feletti) s. Plasmodium malariae tertianum (Golgi) **dem Parasiten des Tertianfiebers** und von dem Plasmodium praecox s. Haemamoeba malariae praecox s. **Laverania malariae** (Grassi und Feletti), dem **Parasiten der subtropischen und tropischen Formen** unterschieden.

Von den meisten Autoren werden alle diese Parasitenformen ebenso wie auch die ähnlichen Blutparasiten der Vögel und Amphibien als „Hämosporidien“ unter die Klasse der „Protozoen“ eingereiht.

Verschiedene Arten der Hämosporidien des Menschen.

Noch bis vor kurzem waren die Ansichten über die verschiedenen Arten der menschlichen Malariaparasiten sehr geteilt. Während Laveran an dem von ihm seit der Entdeckung der Parasiten vertretenen Ansicht festhielt, dafs es nur eine Art menschlicher Malariaparasiten mit verschiedenen Erscheinungsformen gäbe, hielten nur wenige Forscher, wie z. B. A. Plehn an dieser „unitarischen“ Auffassung fest, die Mehrzahl der Autoren nahm eine „Multiplizität“ der Parasiten an und zwar hauptsächlich aus folgenden Gründen:

Es zeigte sich nämlich, dafs gewissen, seit Alters bekannten Fiebertypen der Malaria, besonders dem Tertianfieber und dem Quartanfieber, aber auch gewissen quotidianen Fiebern der heifsen Länder bestimmte und stets gleich bleibende Formen der Malariaparasiten entsprachen, derartig, dafs z. B. beim Tertianfieber niemals der Typus des Quartanparasiten und umgekehrt ebensowenig der Tertiantypus beim Quartanfieber gefunden wurde. Es zeigte sich ferner bei Übertragungsversuchen mit Malariablut von einem Menschen auf einen anderen (s. unten), dafs stets derselbe Fiebertypus mit derselben Parasitenart erzeugt wurde und dafs niemals ein anderer Parasitentypus im Blute auftrat, wenn nicht eine neue Infektion aufgetreten war.

Sprach somit vieles für eine scharfe Trennung einzelner Typen der Parasiten voneinander, so ging man früher doch auch wieder in der Trennung zu weit, indem man aus einzelnen äufseren Erscheinungsformen, die bei einem und demselben Parasitentypus in wechselnder Weise auftreten können, verschiedene Abarten konstruierte und dadurch die ganze Lehre von den Malariaparasiten ungemein kompliziert gestaltete.

Es ist ein besonderes Verdienst von R. Koch, als Facit seiner ausgedehnten Reisen in allen möglichen tropischen Gegenden mit Untersuchungen des Blutes der verschiedensten Malariaformen, eine wesent-

liche Vereinfachung dieser Lehre inauguriert zu haben, indem er konstatierte, dafs sich auch die scheinbar so verschiedenartig verlaufenden tropischen Fieberformen immer auf dieselben Formen des Malariaparasiten zurückführen lassen.

Wir unterscheiden heute **drei Parasitenarten,** welche folgende Erscheinungsformen darbieten:

1. **Der Parasit des Tertianfiebers** (Taf. V, Fig. 3) braucht zu seiner Entwickelung, d. h. zur Reifung und Segmentierung seiner Kernsubstanz vom Beginne des Auftretens im Blute an, 48 Stunden. Beobachtet man bei einem von diesem Fiebertypus befallenen Kranken Blutproben in steter Reihenfolge, so sieht man im Fieberanfall sowie noch eine kurze Zeit hinterher zahlreiche kleinste, farblose, rundliche oder ovoide Körperchen, sehr ähnlich den gewöhnlich im Blute zu treffenden Zerfallskörperchen, aber von diesen unterschieden durch eine überaus lebhafte Eigenbewegung, welche sie nach verschiedensten Richtungen im Gesichtsfelde hin- und herschwirren läfst. Bald gewahrt man dann, wie diese Körperchen den roten Blutkörperchen adhärieren, wie sie denselben manchmal in gröfserer Anzahl an der ganzen Peripherie gleichsam ankleben und dabei lebhaft pendelnde Bewegungen ausführen.

Einige Stunden später trifft man weiterhin in mehr oder weniger zahlreichen roten Blutkörperchen helle Punkte oder Flecke, die Bewegungen zeigen und nun anscheinend im Innern der roten Blutkörperchen allmählich wachsen. Dafs jedes dieser kleinsten Körperchen von einem roten Blutkörperchen Besitz ergreife, ist sehr unwahrscheinlich, vielmehr geht sicher eine grofse Anzahl dieser Gebilde zu Grunde, da sonst bei der grofsen Menge derselben zur Zeit des Fieberanfalles eine noch viel gröfsere Menge von roten Blutkörperchen zerstört werden müfste, als es in der That geschieht. Das rote Blutkörperchen selbst wird allmählich farbstoffärmer, vergröfsert sich häufig, die heranwachsenden Parasiten zeigen deutliche Eigenbewegungen, strecken Fortsätze aus und im fixierten Präparate zeigen die gröfser gewordenen Parasiten alle möglichen Formen, die zum Teil durch den Zug und Druck beim Akte der Präparation entstanden sind. Gleichzeitig fällt nunmehr als besonders charakteristisch die Pigmentbildung in Form feinster Stäbchen und Pünktchen auf, die neben der erwähnten amöboiden Bewegung des ganzen Mikroorganismus noch Plasmaströmungen im Innern des Parasiten erkennen lassen.

Im weiteren Verlaufe wächst sodann der Parasit weiter, so dafs das rote Blutkörperchen, in welchem er sich entwickelt hat, schliefslich kaum noch an einem zarten Reifen seiner Kontur zu erkennen ist; es

tritt endlich in dem Gebilde eine eigentümliche Anordnung ein derart, dafs das Pigment sich zu einem Klumpen in der Mitte zusammenballt und eine gröfsere Anzahl von runden kleinsten Kügelchen sich ziemlich regellos um dies Zentrum ansammelt. Diese letzterwähnte Formation stellt die Reifungsform dieser Parasitenart dar, und zwar ist besonderes Gewicht auf die runde Form der kleinen Kügelchen (Merozoiten) und auf ihre regellose Gruppierung zu legen, die man mit Traubenform verglichen hat.

Diese Endformen nun finden sich schon kurz vor, ganz besonders zahlreich auf der Höhe des Fieberparoxysmus. Am Ende desselben aber zirkuliert schon ein Teil der frei gewordenen Segmentationsprodukte als kleinste runde Körperchen (s. oben) im Blute, und kurze Zeit nach dem Fieberanfall sind die Reifungsformen geschwunden und ihre Produkte in der Blutbahn verstreut. Bis zum Auftreten dieser Form vergehen, wie gesagt, 48 Stunden; doch kann auch etwas kürzere oder längere Zeit verlaufen, wodurch sich die seit Alters bekannten Formen der sogenannten „ante-“ oder „postponierenden Intermittens tertiana“ erklären.

Man hat sich nun aber keineswegs schematisch den Blutbefund bei einer regulären Intermittens tertiana derartig vorzustellen, als ob z. B. 1—10 Stunden nach dem Anfall nur kleinste Formen, und kurz vor dem Anfall nur Reifungsformen im Blute anzutreffen wären. Vielmehr findet man stets, wenn mehrere Fieberanfälle bereits vorausgegangen sind, in jedem Abschnitte des Krankheitsverlaufes gröfsere pigmentierte Formen, welche nicht zur Segmentation gereift sind, sondern als runde, nicht sporulierende Sphären in dem geschlechtlichen Entwickelungsgange (s. unten) als Gameten auftreten können. Es entwickelt sich mithin ebenso wenig aus jeder Amoebe eine Sporulationsform, wie aus jeder freien Spore sich ein fertiger Parasit entwickelt. Je länger die Krankheit ohne Beeinflussung durch Medikamente besteht, um so zahlreicher sind die Befunde an allen möglichen Entwickelungsformen des Parasiten.

2. Die Entwickelung des **Parasiten der quartanen Intermittens** (Taf. V, Fig. 2) erfolgt in einer ganz ähnlichen Weise wie beim Tertiantypus, und der hauptsächlichste Unterschied ist der, dafs hier die Zeit bis zur Reifung 72 Stunden dauert, mithin alle Phasen der Entwickelung langsamer ablaufen, als bei der ersten Form. Morphologisch findet sich bei dieser Form ein wichtiger Unterschied in dem Aussehen der Reifungsform, welche auch hier mit dem Fieberanfall auftritt und in der Regel unter centraler Anordnung des Pigments einen Kranz regelmäfsig gestellter ovaler Körperchen aufweist, welche ihr den passenden Namen der „Gänseblümchenform“ eingetragen haben.

Tafel V.

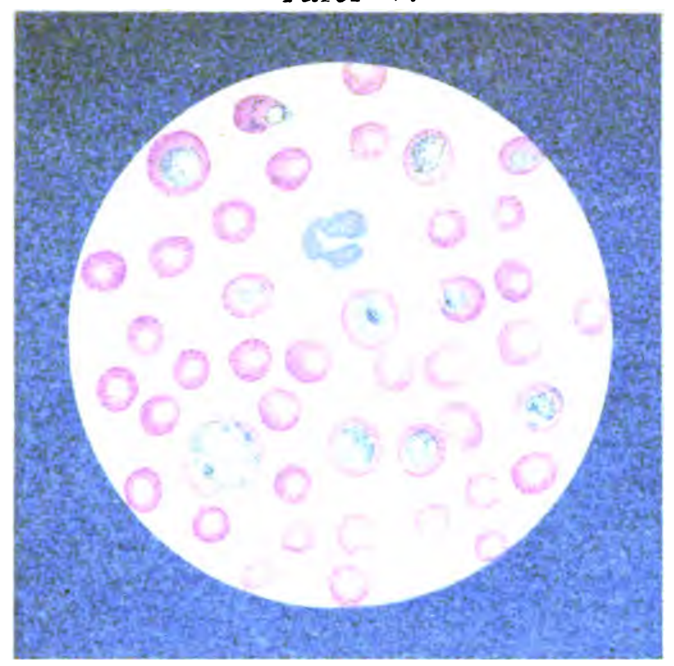


Fig. 1.

Blutpräparat von Malaria tertiana (Färbung: Eosin — Methylenblau.)
In der Mitte reife Teilungsform.

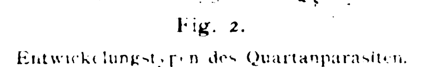


Fig. 2.

Entwickelungstypen des Quartanparasiten.

Fig. 3.

Typen des Tertianparasiten (nach Ziemann).



Fig. 4.

Typen des Tropenparasiten.

Fig. 5.

Hämosporidien des Frosches, des italienischen Sperlings (nach Ziemann).

... in dem Gebilde eine eigentümliche Anordnung ein ... das Pigment sich zu einem Klumpen in der Mitte ... und eine gröfsere Anzahl von runden kleinsten Küg... sich ziemlich regellos um dies Zentrum ansammelt. Diese letztere ... stellt die Reifungsform dieser Parasitenart dar, und ... ist besonderes Gewicht auf die runde Form der kleinen Kugel ... und auf ihre regellose Gruppierung zu legen, ... man mit Traubenform verglichen hat.

Diese Endformen nun finden sich schon kurz vor, ganz bes... auf der Höhe des Fieberparoxysmus. Am Ende ... zirkuliert schon ein Teil der frei gewordenen Segmente ... als kleinste runde Körperchen (s. oben) im Blute, und ... Zeit nach dem Fieberanfall sind die Reifungsformen geschwunden ... Produkte in der Blutbahn verstreut. Bis zum Auftreten ... vergehen, wie gesagt, 48 Stunden; doch kann auch etwas kü... oder längere Zeit verlaufen, wodurch sich die seit Alters bek... Formen der sogenannten „ante-" oder „postponierenden ... mittens tertiana" erklären.

Man hat sich nun aber keineswegs schematisch den ... bei einer regulären Intermittens tertiana derartig vorzustellen, ... z. B. 1—10 Stunden nach dem Anfall nur kleinste Formen, ... vor dem Anfall nur Reifungsformen im Blute anzutreffen wären ... mehr findet man stets, wenn mehrere Fieberanfälle bereits v... gangen sind, in jedem Abschnitte des Krankheitsverlaufes g... pigmentierte Formen, welche nicht zur Segmentation gereift sind, ... als runde, ... sporulierende Sphären in dem geschlechtlichen ... wickelung ... (s. unten) als Gameten auftreten können. ... wickelt sich ... ebenso wenig aus jeder Amoebe eine Sporu... form, wie aus jeder freien Spore sich ein fertiger Parasit ent... Je länger die Krankheit ohne Beeinflussung durch Medikamente ... um so zahlreicher sind die Befunde an allen möglichen Entwick... formen des Parasiten.

2. Die Entwickelung des **Parasiten der quartanen Interm...** (Taf. V, Fig. 2) erfolgt in einer ganz ähnlichen Weise wie beim T... typus, und der hauptsächlichste Unterschied ist der, dafs hier d... bis zur Reifung 72 Stunden dauert, mithin alle Phasen der E... lung langsamer ablaufen, als bei der ersten Form. Morphologis... sich bei dieser Form ein wichtiger Unterschied in dem Auss... Reifungsform, welche auch hier mit dem Fieberanfall auf... in der Regel unter centraler Anordnung des Pigments einen ... regelmäfsig gestellter ovaler Körperchen aufweist, welche ... passenden Namen der „Gänseblümchenform" eingetrage...

Tafel V.

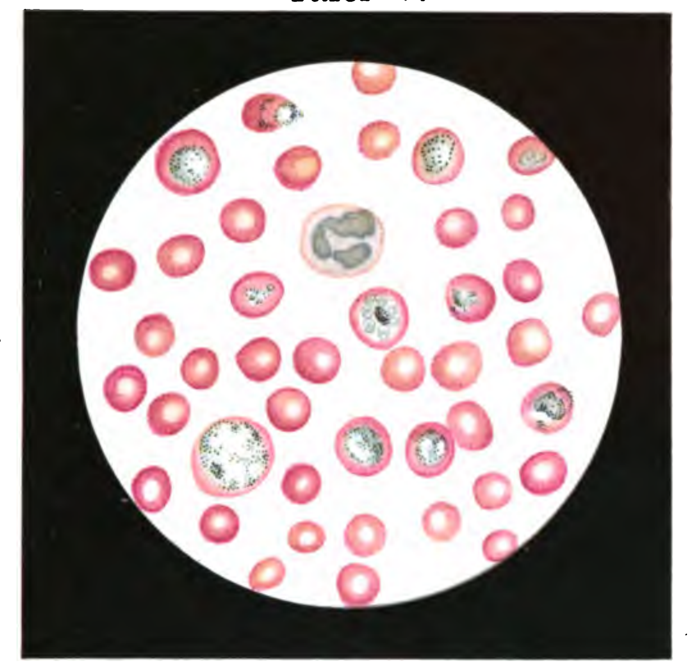


Fig. 1.

**Blutpräparat von Malaria tertiana. (Färbung: Eosin — Methylenblau.)
In der Mitte reife Teilungsform.**



Fig. 2.

Entwickelungstypen des Quartanparasiten.



Fig. 3.

Typen des Tertianparasiten (nach Ziemann).



Fig. 4.

Typen des Tropicaparasiten.

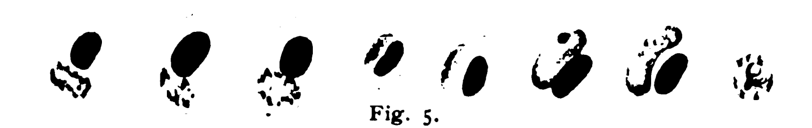
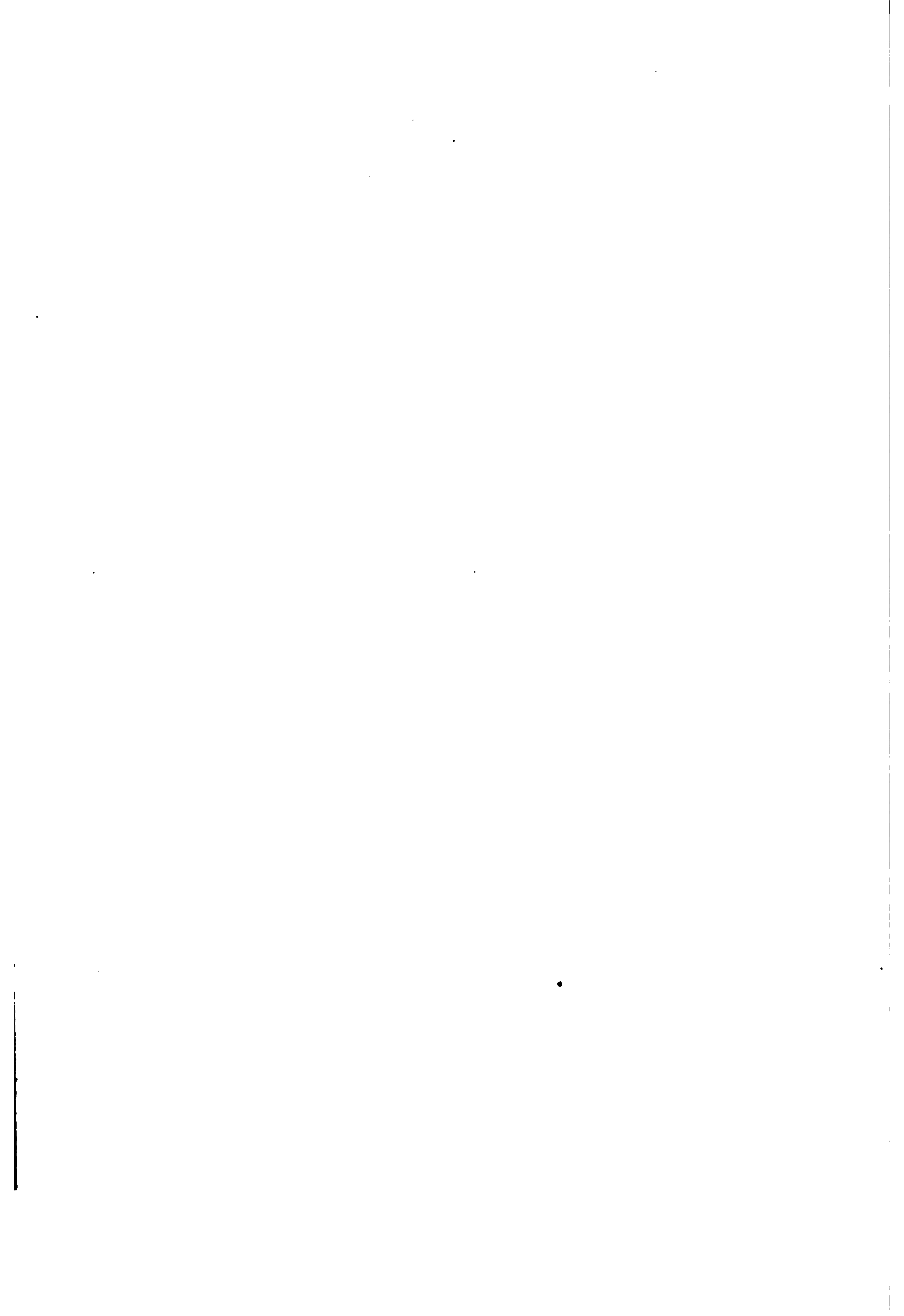


Fig. 5.

Hämosporidien des Frosches, des italienischen Sperlings (nach Ziemann).

Verlag von Otto Enslin, Berlin. Lith. v. C. Kirst & Co., Leipzig.



Andere morphologische Unterscheidungen, wie z. B. eine plumpere Form des Pigments, eine geringere Plasmabewegung und eine geringere Entfärbung des roten Blutkörperchens, werden von manchen angegeben, dürften jedoch, wenn sie wirklich für alle Fälle zutreffen sollten, kein praktisches diagnostisches Interesse haben.

3. **Die Parasiten der Tropenfieber** wurden früher in verschiedene Unterabteilungen geschieden, und man unterschied den Parasiten des Quotidianfiebers, des ästivo-autumnalen Fiebers der Italiener, von denen des malignen Tertianfiebers und der irregulären Fieber, indes ist durch die neueren Untersuchungen von van der Scheer, Ziemann, Däubler und R. Koch gezeigt worden, dafs es sich bei all' diesen, klinisch ziemlich verschiedenartigen Formen um dieselbe Parasitenart handelt, welche von Grassi und Feletti dem Entdecker der ganzen Lehre zu Ehren als „Laverania malariae" von R. Koch als „Tropica" bezeichnet wird.

Diese Form des Parasiten ist von den drei Arten die kleinste, sie erreicht in ausgewachsenem Zustande nur etwa $^3/_4$ des Durchmessers eines roten Blutkörperchens.

Der Parasit erhält durch eine grofse Vakuole in seinem Innern meist eine auffällige Ringform (s. Taf. V, Fig. 4), der Kern ist peripherisch gelegen und verleiht durch sein Hervortreten dem ganzen Gebilde eine grofse Ähnlichkeit mit einem „Siegelringe". Nicht selten beobachtet man, dafs mehrere dieser „kleinen Ringformen" in einem und demselben Erythrocyten vorhanden sind, ein Verhältnis, das bei den beiden anderen Formen kaum vorkommen dürfte.

Die Entwickelungsdauer dieses Parasiten ist bisher nicht sicher bekannt, und zwar weil diese Gebilde nicht so leicht in ihrem Entwickelungsgange zu studieren sind, wie die beiden anderen Arten, denn diese Parasiten vollenden ihre ungeschlechtliche Entwickelung (Schizogonie) nicht im zirkulierenden Blute, sondern in den inneren Organen, vornehmlich in der Milz, und die Angaben über die Entwickelungsdauer schwanken zwischen 24 und 72 Stunden.

Auch dieser Parasit zerfällt bei der Schizogonie in 7—12 kleine Teilprodukte, welche sich meist um den zentral angeordneten Pigmentklumpen gruppieren und beim Zerfall der Zelle frei werden.

In diesem ungeschlechtlichen Entwickelungsgange des Parasiten treten neue Formen auf, welche bis vor kurzem in ihrer Bedeutung noch durchaus unklar waren, nämlich **„Halbmondformen"**, welche schon von Laveran als „Hématozoaire en croissant" in seiner ersten Publikation beschrieben waren.

Ohne auf die früheren irrigen Angaben über diese Formen einzugehen, sei hier erwähnt, dafs nach den neueren Forschungen aus

diesen Halbmonden Gameten entstehen, und zwar sowohl Mikrogameten (männliche Formen) wie Makrogameten (weibliche), welche, wie wir weiter unten sehen werden, die geschlechtliche Fortpflanzung dieses Parasiten aufserhalb des menschlichen Blutes im Tierkörper besorgen.

Diese Halbmonde treten bald mit stumpfen, abgerundeten Enden, bald mit spitzen Enden auf, das Pigment liegt vorzugsweise um die Kernsubstanz herum und die nach Ziemann-Romanowski sich rot färbenden Substanzen des Kernes sind bei den Mikrogameten reichlicher vorhanden, als bei den Makrogameten.

Die Halbmonde entwickeln sich ebenfalls in den roten Blutkörperchen und zwar sollen sie nach Bignami und Bastianelli im Blute des Knochenmarkes des Menschen entstehen; häufig sieht man in der konkaven Seite der Halbmonde noch einen kleinen Rest von Blutkörperchensubstanz.

Geifselfäden kommen sowohl an den Sphären der Tertian- und Quartanparasiten, wie bei der weiteren geschlechtlichen Entwickelung der Halbmonde zur Beobachtung, sie zeigen im frischen Blutpräparate lebhafte Bewegungen und peitschen und verschieben dadurch die in ihrer Nachbarschaft liegenden Blutzellen. Die Geifseln sind sehr fragil und gehen bei der Anfertigung von Trockenpräparaten leicht zu Grunde. Nach Mannaberg kann man die Bewegungen der Geifseln 15—30 Minuten lang beobachten, dann werden die Bewegungen schwächer und sistieren schliefslich, häufig trennen sich auch die Geifseln vom Parasitenleib und schwimmen frei im Blutserum.

Während die meisten Autoren diese Geifseln früher lediglich als Produkte des Absterbens der Parasiten, als „Agonie"-Erscheinungen ansahen, war Mannaberg der Ansicht, dafs sie im Gegenteil eine höhere Entwickelungsstufe des Parasiten anzeigten und eine Anpassung des Parasiten an saprophytische Verhältnisse vermittelten.

Nach den neueren Ansichten finden sich geifseltragende Gebilde, wie gesagt, bei allen Formen der Malariaparasiten und sind auch bei den Tertian- und Quartanparasiten als Typen des geschlechtlichen Entwickelungsganges aufzufassen, so dafs sie thatsächlich keine Agonie-Erscheinungen darstellen, sondern, wie Mannaberg richtig erkannt hatte, im Gegenteil der Ausdruck eines höheren Entwickelungsganges sind.

Über Vorstufen der Malariaparasiten berichtet A. Plehn folgendes: Bei zahlreichen Untersuchungen an Europäern, welche in voller Gesundheit in Kamerun anlangten, fanden sich nach einigen

Wochen des dortigen Aufenthaltes auffällige Herabsetzungen des Hb-Gehaltes im Blute, ohne dafs Fieber aufgetreten und eine Malaria- oder Dysenterie-Infektion manifest geworden wäre.

Im Blute dieser Leute fand Plehn spärliche, basophile, grobe Körner in den Erythrocyten, welche er als Vorstufen der bekannten Malariaparasiten ansieht, zumal sich an manchen dieser Körner der oben erwähnte kleine ringförmige Parasit anzuschliefsen scheint.

Diese Körner bringt Plehn in nahe Beziehung zu den hämoglobinurischen Anfällen der bösartigen Tropenfieber, da sie vor den Anfällen reichlich im Blute vorhanden waren, nach dem Anfalle aber daraus geschwunden waren.

Über den **Untergang der Parasiten** im Körper des Menschen ist so viel mit Sicherheit zu sagen, dafs die meisten nicht zur Segmentierung gelangenden Formen von selbst zerfallen und zu Grunde gehen und die lebensfähigen durch die Einwirkung des Chinin getötet werden. Aufserdem aber hat Metschnikoff auf die dem Körper eigentümlichen Schutzmittel gegen diese Parasiten aufmerksam gemacht und gezeigt, dafs die Phagocyten der Milz und des Knochenmarkes eine sehr energische Verteidigungsthätigkeit den Parasiten gegenüber entwickeln, Angaben, welche von Bignami im wesentlichen bestätigt sind. Eine Vernichtung der Parasiten durch die Leukocyten des zirkulierenden Blutes ist bisher nicht beobachtet worden.

Bei Sektionen findet man nach schweren Malaria-Infektionen häufig Verstopfungen der Kapillaren im Gehirn, der Leber, Milz etc. durch die schwarzpigmentierten Parasiten und schollige Zerfallsprodukte derselben, wie dies zum Teil schon den älteren Ärzten bekannt war.

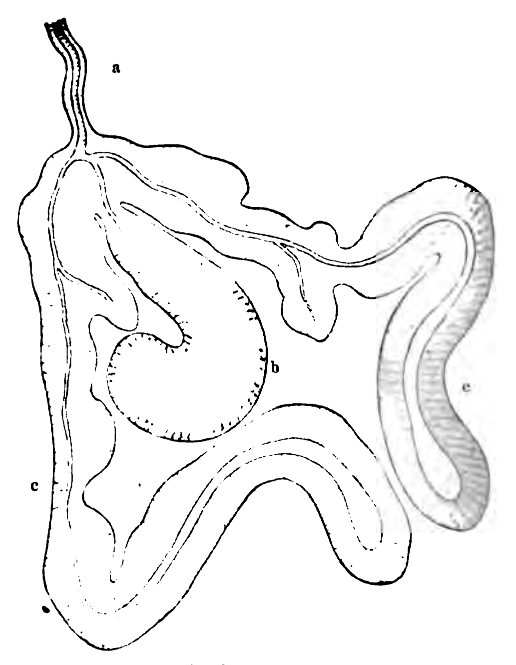
Die Entwickelung der Malariaparasiten im Tierkörper. (Sporogonie.)

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dafs die neuere Lehre von der Malaria-Infektion des Menschen durch die Mücken und damit auch die Lehre von der Entwickelung der Parasiten im Mückenleibe von R. Rofs begründet worden ist, welcher auf Anregung von Manson im Jahre 1896 Malariakranke von Mosquitos stechen liefs und beobachtete, dafs die Parasiten im Darme der Insekten sich weiter entwickelten, zum Teil Geifseln bildeten und dafs der Detritus von Mosquitos, welche mit dem Blute von Malariakranken genährt waren, in Wasser aufgelöst und von 10 gesunden Menschen getrunken, bei dreien derselben Fieber erzeugte, so dafs hiernach eine Übertragung durch die im Mosquito sich entwickelnden Parasiten auf den Menschen wahrscheinlich gemacht, wenn auch noch nicht erwiesen wurde.

geht, wobei die Parasiten nach Grassi eine sehr verschiedene Gröfse erreichen, die zwischen 30 und 90 μ schwankt.

Allmählich nimmt die Oocyste eine kugelige Gestalt an und ragt wie ein Buckel in die Leibeshöhle vor, die Kerne derselben vermehren sich durch direkte Kernteilung in grofser Massenhaftigkeit, um jedes Kernteilchen gliedert sich eine kleine Plasmaportion, welche zunächst kugelig ist, später zu langem fadenförmigen Gebilde, dem Sporozoiten (Schaudinn wie auch Grassi) auswächst. Diese sind zu langen parallelen Bündeln um unregelmäfsige schollige Gebilde angeordnet, welch' letztere als „Restkörper", d. h. als Überbleibsel des Cytoplasma des Parasiten verschiedenartige, rundliche und gestreckte regellose Klümpchen darstellen, auf denen die Sporozoiten rechtwinkelig reihenweise angeordnet sind.

Wahrscheinlich durch Quellung dieses Restkörpers tritt schliefslich eine Berstung der reifen Oocyste ein; die Sporozoiten, welche nach Grassi bis 10000 in einer Cyste betragen können, werden in die Leibesflüssigkeit der Mücke ergossen, haben eigene Beweglichkeit und sammeln sich zumeist in den Speicheldrüsen an, wo sie sich ruhend verhalten, bis sie durch den Stich der Mücke in das Blut eines Menschen gelangen, wo sie den oben beschriebenen Cyklus der Schizogonie durchmachen.



Eine der beiden Speicheldrüsen von Anopheles.

a Ausführungsgang. b Mittlerer Tubus. c c paarige Drüsenschläuche (nach Grassi).

Erwähnt sei noch, dafs man bis zu 200 derartiger Oocysten im Magen einer einzigen Mücke beobachtet hat.

Der ganze Entwickelungsgang im Mückenleibe vollzieht sich nach den italienischen Autoren bei Temperaturen um 30 ° C am günstigsten, während bei 17 ° C und abwärts die Entwickelung nicht mehr stattfindet.

Die Dauer der geschlechtlichen Entwickelung bis zur Reife dauert bei der Tropica etwa 8 Tage.

Ahnlich ist der geschlechtliche Entwickelungsgang auch bei den Parasiten der Tertiana und auch hier beträgt die Dauer etwa 8 Tage und das Temperatur-Minimum liegt bei 17 ° C, während für die Quartanparasiten das Minimum etwas niedriger zu sein scheint, ein Punkt, der noch der Sicherstellung bedarf.

Die schematische Darstellung auf der nächsten Seite ist nach dem Werk von Grassi gezeichnet und erläutert in übersichtlicher Weise den doppelten Entwickelungsgang der Parasiten.

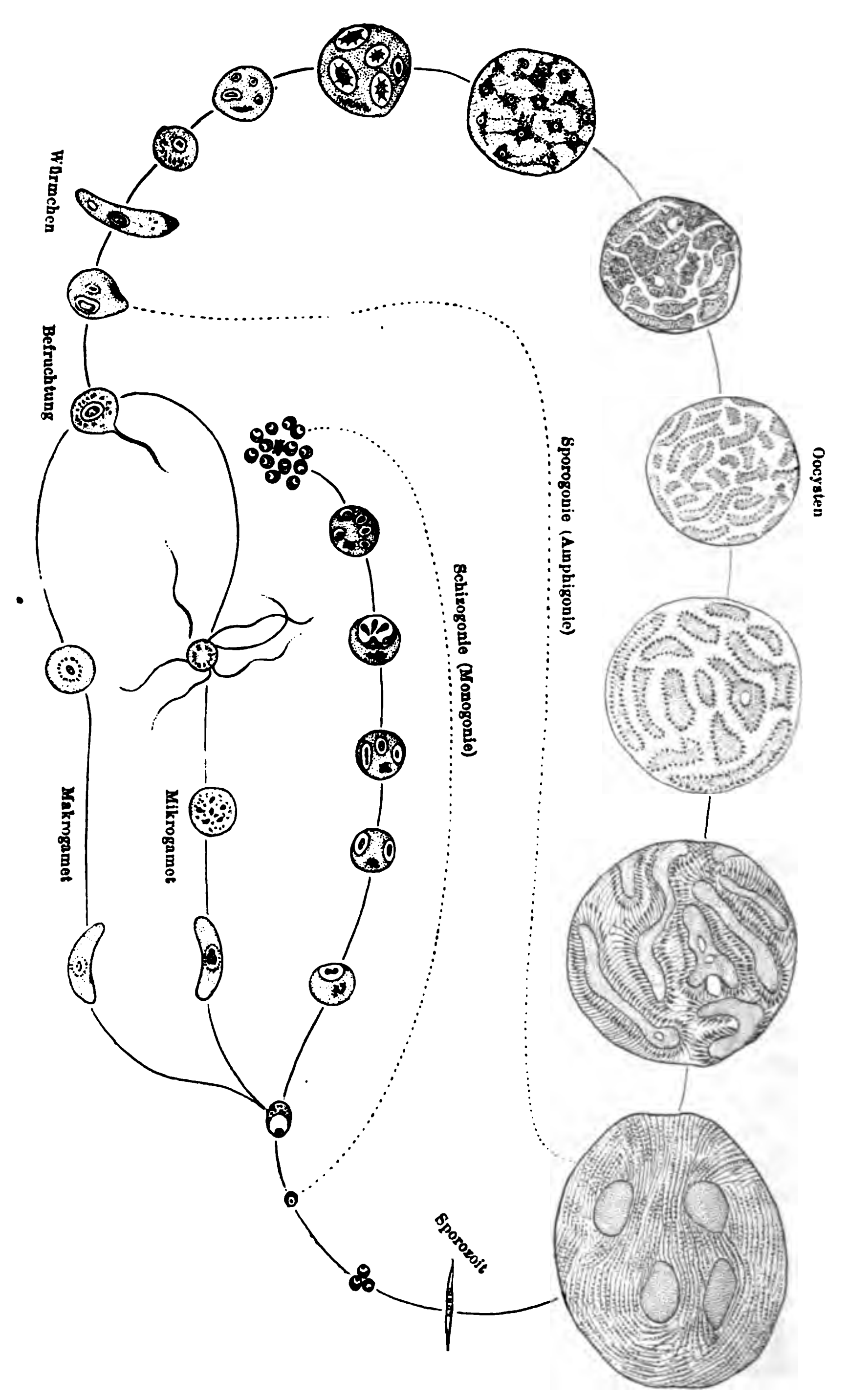
Künstliche Malaria-Infektion des Menschen.

Im Anschlufs an diese allgemein biologischen Eigenschaften der Parasiten seien kurz die Impfversuche erwähnt, welche zuerst von Gerhardt im Jahre 1884 mit dem Blute von Intermittenskranken ausgeführt wurden, wonach die geimpften Personen an demselben quotidianen Fiebertypus erkrankten. Diese Versuche wurden später von Baccelli, Bein, Gualdi und Antolisei, Di Mattei, Calandruccio Bignami, Mannaberg, Celli und Santori, Bastianelli und Bignami wiederholt, und es fanden sich bei den Geimpften, mit ganz geringen Ausnahmen (Bein) dieselben Fiebertypen und Parasiten im Blute, wie bei den Kranken, denen das Blut entnommen war.

Diese Versuche wurden mit dem Blute verschiedenster Intermittensformen ausgeführt und zwar in der Menge von 4 ccm intravenös oder subkutan bis herunter zu Bruchteilen eines Tropfens.

Es fanden sich nach der Impfung sowohl die Formen der Tertiana, wie der Quartana und Tropica im Blute, und es zeigte sich, dafs, abgesehen von den einfachen Fiebertypen der regulären Tertiana und Quartana, deren Parasiten auch bei den Impflingen stets in derselben Entwickelungsform wiederkehren, noch quotidiane und irreguläre Fiebertypen durch kombinierte Infektion des Blutes in folgender Weise zustande kommen können:

Es können quotidiane Fieber dadurch entstehen, dafs im Blute zwei Generationen des Tertiantypus der Parasiten oder drei Generationen des Quartantypus vorhanden sind, welche an auf einander folgenden Tagen



Schematische Darstellung des doppelten Entwickelungscyklus der Malariaparasiten (nach Grassi).

zur Reifung gelangen und demnach täglich einen Fieberanfall hervorrufen, sodafs man einen quotidianen Fiebertypus vor sich hat, der auf einer Intermittens tertiana duplicata oder Intermittens quartana triplicata beruht, Fiebertypen, die auch den älteren Ärzten keineswegs unbekannt waren.

Die Ansicht der meisten Autoren geht heute dahin, dafs es einen selbständigen Quotidiantypus der Malaria mit spezifischem Parasiten nicht giebt, dafs vielmehr alle quotidianen Fieber durch diese Kombinationen mehrerer Parasitengenerationen zu erklären sind.

Ebenso werden die irregulären und kontinuierlichen Fieber, welche besonders in den warmen Ländern häufig auftreten, durch Mischinfektionen mit verschiedenen Parasitentypen erklärt, und es scheinen besonders die tropischen Parasitenformen oft mit Tertianparasiten einerseits und mit Quartanparasiten andererseits kombiniert im Blute vorzukommen.

Die Inkubationsdauer der Malaria wurde bei künstlicher Infektion sehr verschieden gefunden und wechselte zwischen 4 und 30 Tagen.

Bei natürlicher Infektion ist die Dauer ebenfalls sehr schwankend, und Mannaberg giebt auf Grund seiner Statistik an, dafs sie bei Tertiana 6—21 Tage, im Mittel 11 Tage, bei Quartana 11—18 Tage, im Mittel 13 Tage und bei den tropischen Formen im Mittel 14 Tage beträgt, während R. Koch bei den letzteren 12 Tage für das Mittel hält.

Alle Angaben über sehr kurze Inkubationsdauer von wenig Stunden sind mit Vorsicht aufzunehmen, denn da der Ausbruch des Fiebers an die Entwickelung der Parasiten gebunden ist, so ist es nicht gut erklärlich, wie schon nach wenig Stunden die in das Blut eingeführten Parasiten in so grofser Menge zur Reifung gelangen sollten, um einen Fieberanfall zu erzeugen.

Ähnlich zweifelhaft sind die Angaben über eine überlange Inkubation von mehreren Monaten, von welcher manche Autoren berichten. Nach Mannaberg mufs man sich vorstellen, dafs bei diesen Kranken die Symptome der Primärinfektion so leicht gewesen sind, dafs sie nicht bemerkt worden sind, dafs die Infektion zunächst spontan ausgeheilt ist, aber durch zurückgebliebene Keime nach Monaten ein Rezidiv aufgetreten ist, welches dann fälschlicherweise als Ersterkrankung aufgefafst wird.

Dafs die Keime der Malariaparasiten thatsächlich lange Zeit im Körper latent vorhanden sein und nach monatelanger fieberfreier Pause Recidive hervorrufen können, wird von den verschiedensten Autoren berichtet.

Die natürliche Malaria-Infektion des Menschen.

Über die Art und Weise der Übertragung der Malaria auf den Menschen gab es bis vor kurzem drei Theorien, nach welchen die Infektion erfolgen sollte:

1. durch die Luft,
2. durch das Wasser,
3. durch Stiche von Mücken.

Die erste Theorie hat bekanntlich der Krankheit ihren Namen verliehen, denn „Malaria" ist entstanden aus dem italienischen „Mal-aria", schlechte Luft. Diese Theorie stützte sich auf zahlreiche Beobachtungen über Erkrankungen infolge von Aufenthalt in Fiebergegenden, wo besonders zur Abendzeit die von den Sümpfen aufsteigenden Luftschichten gefährlich sein sollen. Übertragungen der Malaria durch die Winde sollen, allerdings nur auf kurze Distancen, nach den älteren Beobachtungen von Lancisi vorkommen. Besonders von Schiffen, welche an Malaria-Küsten ankerten, wurde berichtet, dafs die Schiffsmannschaft frei blieb, wenn sie an Bord gehalten wurde, dafs aber Erkrankungen vorkamen, wenn der Wind vom Lande wehte.

Eine Eisenbahnfahrt zur Nachtzeit durch Malariagegenden sollte zur Infektion führen, wenn die Fenster des Coupés geöffnet waren und viele ähnliche Beobachtungen wurden auf eine Infektion durch die Luft bezogen, in welcher die Malaria-Keime suspendiert enthalten sein und durch die Einatmung zur Infektion führen sollten.

Es würde zu weit führen, die Theorien der Luftübertragung hier im einzelnen zu schildern, zumal dieselben sich nicht auf Experimentaluntersuchungen, sondern auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse stützen. Alle diese Theorien gelten nach Ansicht der erwähnten italienischen Autoren für beseitigt, da nicht die Luft als Träger der Malariakeime anzusehen ist, sondern die in der Luft fliegenden und mit den Luftströmungen fortgeführten Stechmücken.

Ebenso ist die zweite Theorie der Übertragung durch das Trinkwasser, welche früher auf Grund allgemeiner epidemiologischer Untersuchungen für manche Gegenden als gesichert galt, aufgegeben worden, und auch die Möglichkeit, dafs die Malariasporen aus Mückenleibern in Trinkwasser gekommen sein und vom Magendarmkanal aus zur Resorption gelangt sein könnten, wird neuerdings von Grassi vollständig abgelehnt. Nach diesem Autor bleiben weder Parasiten aus dem menschlichen Blute noch aus dem Mückenleibe im Wasser am Leben, sondern sterben sehr bald ab, und auch die Sporozoiten können, ohne encystiert zu sein, aufserhalb des Tierkörpers nicht entwickelungsfähig bleiben. Grassi führt auch Experimente an, bei denen infizierte

Mücken verschluckt worden sind, aber keine Infektion vom Magendarmkanal aus hervorgerufen haben.

Viel citiert werden auch die Experimente von Celli, welcher gesunde Menschen Wasser aus den Pontinischen Sümpfen trinken liefs und keine Infektion danach auftreten sah.

Es bleibt somit nur der dritte Modus der Infektion durch den Insektenstich übrig, welcher von den italienischen und auch anderen Autoren heute als die einzige Möglichkeit der Übertragung der Malaria angesehen wird, während jeder Zweifel an dieser ausschliefslichen Giltigkeit der Mückeninfektion von diesen Autoren geradezu mit Leidenschaftlichkeit bekämpft wird.

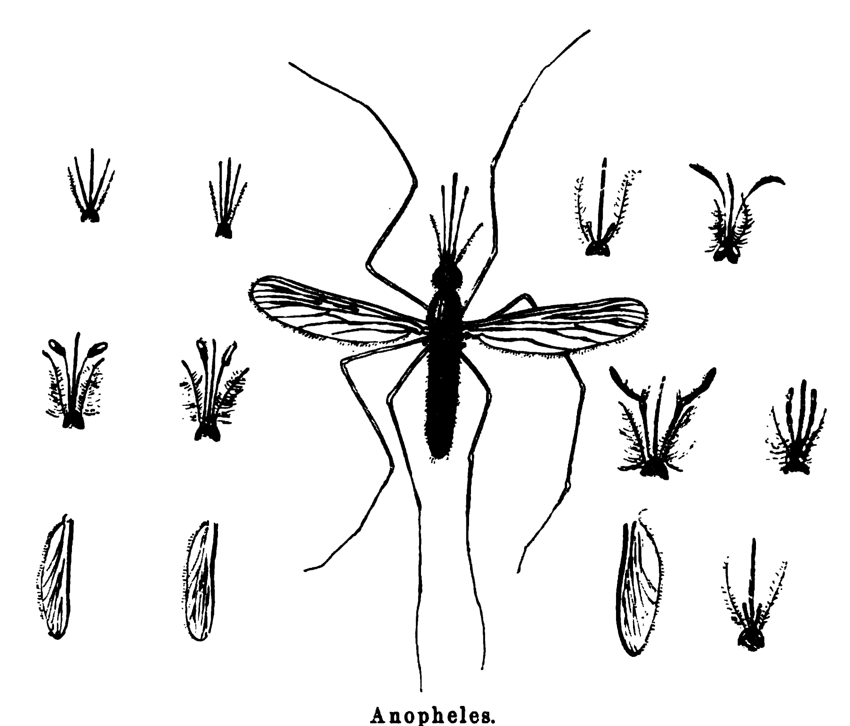
Während wir oben sahen, dafs die Vogel-Malaria durch die gewöhnlichen Mücken, die Culices, übertragen wird, ist nach den Erfahrungen der Italiener nur das Genus Anopheles als Übertrager der menschlichen Malaria anzusehen. Diese Autoren erklären die Anopheles als „Wirte“ der Parasiten, da letztere hier den geschlechtlichen, d. h. den höheren Entwickelungsgang durchmachen, während R. Koch diese Mücken als „Zwischenwirte“ ansieht, da sie immer einer Infektion durch menschliches Blut ausgesetzt sein müssen, um Träger der Parasiten zu sein.

In diesem letzteren Punkte stimmen auch die italienischen Autoren zu, und es resultiert hieraus einer der Fundamentalsätze der neuen Lehre, **dafs die Infektion der Mücken nur von malariakranken Menschen erfolgen kann.**

Alle Einwendungen hiergegen, dafs z. B. Malaria in ganz unbewohnten Gegenden acquiriert werden kann, werden von Grassi zurückgewiesen, da niemals mit Sicherheit auszuschliefsen ist, dafs bei Expeditionen in solche Gegenden die Malaria durch die Menschen eingeschleppt sei und die Mücken hierdurch Gelegenheit gehabt haben, sich zu inficieren. Die Ansicht der italienischen Autoren ist, wie erwähnt, dafs nur die Anopheles im stande sind, die Malaria zu übertragen, und es resultiert hieraus der zweite Fundamentalsatz, dafs **Malaria nur da vorkommt, wo Anopheles vorhanden sind.**

Von Kerschbaumer sind neuerdings an der Istrischen Küste des Adriatischen Meeres ausgedehnte Studien über die Biologie der Anopheles- und anderer Mückenarten angestellt worden, aus denen hervorgeht, dafs diese Mücken nur in seichten Gewässern, in sog. Tümpeln zur Entwickelung gelangen; auch dieser Autor ist der Ansicht, dafs die Malaria nur durch Anopheles übertragen wird. Da diese also nur in Tümpeln gedeihen, so erklärt er die Malaria für ein „Tümpelfieber“, das mit der Beseitigung der Tümpel, einer „Enttümpelung“

schwinden müsse. Ich lasse hier die Abbildung eines Anopheles in starker Vergröſserung, sowie der Fühler und Flügel von Culex und Anopheles (nach Grassi) zur Orientierung folgen.



Anopheles.

Fühler, Taster, Rüssel, Flügel von Anopheles.

Fühler, Taster, Rüssel, Flügel von Culex.

Bekanntlich haben die Experimentalergebnisse der italienischen Autoren zu sehr erfolgreichen prophylaktischen Maſsnahmen in den schlimmen Malaria-Gegenden Italiens geführt, über deren Durchführung Celli ausführlich berichtet. Kurz gesagt, ist es gelungen, durch ausgiebigen Schutz gegen Mückenstiche durch Drahtmasken, vergitterte Fenster etc. die Arbeiter in diesen Gegenden gegen die Infektion zu schützen, es scheint demnach für Italien die alleinige Übertragung der Krankheit durch die Mücken erwiesen.

In anderer Weise erstrebt R. Koch den Schutz gegen die Infektion in tropischen Gegenden dadurch, daſs er die Parasiten im Blute des Menschen durch ausgedehnten Chinin-Gebrauch vernichtet und damit den Mücken die Gelegenheit zur Infektion entzieht.

Beobachtungen über Malaria-Infektion in kälteren Gegenden.

So interessant die Untersuchungen an den Stechmücken sind, so ist doch schwer verständlich, wie man auf Grund der bisherigen Untersuchungen dazu kommen kann, jeden anderen Übertragungsmodus auszuschliefsen. Es scheint mir vielmehr dringend geboten, mit allen Hilfsmitteln zu untersuchen, ob nicht die durch viele praktische Untersuchungen gestützte Annahme einer Übertragung durch das Wasser neben der Mosquito-Übertragung zu Recht besteht. Es scheint mir nicht berechtigt, die Erfahrungen gewisser warmer Länderstriche, wie z. B. gerade in Italien, ohne weiteres zu generalisieren und z. B. auch auf unsere Verhältnisse im gemäfsigten Klima zu übertragen.

Gerade in den gemäfsigten Zonen, wie z. B. in Deutschland, wo einerseits die Temperaturunterschiede in den einzelnen Jahreszeiten viel gröfser sind und wo andererseits die Malaria-Erkrankungen nicht so allgemein verbreitet sind, wie z. B. in Italien, dürften sich für epidemiologische Forschungen die günstigsten Verhältnisse bieten. Denn es ist ohne weiteres klar, dafs die Rolle der stechenden Insekten in Deutschland nur eine zeitlich sehr beschränkte sein kann, weil sich nur in wenigen Monaten hier die Bedingungen für die Entwickelung der Parasiten im Mückenleibe finden, von welchen wir oben berichteten und von welchen die wichtigste ist, dafs zu dieser Entwickelung eine Temperatur von 18—30° C. notwendig ist. Ferner kommt noch in Betracht, dafs das Stechen selbst von unseren einheimischen Mücken nur in verhältnismäfsig wenig Monaten ausgeübt wird.

Neben diesen epidemiologischen Forschungen befinden wir uns einstweilen in der grofsen Schwierigkeit, dafs wir zuverlässige allgemeine Statistiken über das Auftreten der Malaria nicht besitzen und nur auf die Daten einzelner Krankenanstalten angewiesen sind, welche aber kaum eine Rolle spielen können, da heutzutage eine verhältnismäfsig aufserordentlich geringe Zahl von Malariakranken bei uns die Hospitäler aufsucht.

Interessant ist es dagegen, aus früheren Jahren solche Krankenhausstatistiken zu betrachten, als noch die Malaria in grofsem Umfange herrschte und zahlreiche Menschen deswegen die Hospitäler aufsuchten.

So findet sich z. B. eine Statistik aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts von Wunderlich angeführt, welcher im Verlauf von fünf Jahren im Leipziger Jakobshospital 401 Fälle von Malaria beobachtete. Von diesen Fällen begannen:

im Januar	4	Fälle	im Juli	35	Fälle
Februar	8	„	August	35	„
März	28	„	September	25	„
April	67	„	Oktober	3	„
Mai	116	„	November	10	„
Juni	65	„	Dezember	5	„

Diese Übersicht ergiebt, dafs vom März bis zum Mai ein starker Anstieg der Erkrankungen erfolgte, und steht im Gegensatze zu den Anschauungen, welche Griesinger und nach ihm andere anscheinend ohne sichere statistische Unterlagen dahin vertraten, dafs die Malaria-Erkrankungen in unseren Gegenden ihr Maximum an Ausbreitung und Intensität im Spätsommer und Herbst aufweisen und nur ausnahmsweise schon im Hochsommer.

In ganz auffälliger Übereinstimmung mit diesen Zahlen von Wunderlich stehen die statistischen Ermittelungen der Sanitätsberichte der Armee, welche zur Zeit das einzig brauchbare Material zur Beurteilung der Morbidität an Malaria in Deutschland liefern, und ich lasse hier Auszüge aus den Sanitätsberichten folgen.

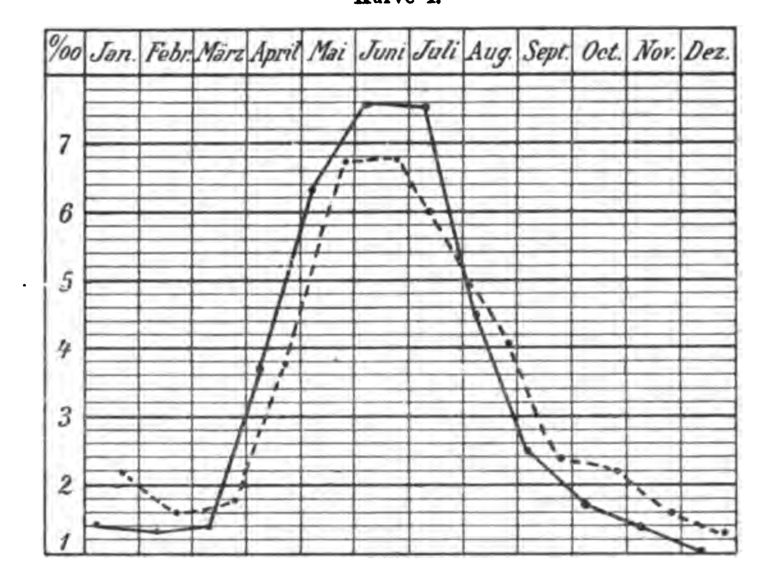
Überblickt man in den Sanitätsberichten eine Reihe von solchen Jahren, die zahlreiche Malaria-Erkrankungen gezeitigt haben, wie dies z. B. in den achtziger Jahren der Fall war, so erscheinen besonders zwei Armeekorps stark betroffen, nämlich das I. (Ostpreufsische) und das V. (Posensche), also gerade die in den beiden östlichsten Provinzen der Monarchie garnisonierenden Korps.

Fafst man nun die Malaria-Erkrankungen dieser beiden Korps für einen mehrjährigen Zeitraum zusammen, wie dies in dem Sanitätsberichte für 1884—1888 geschehen ist, so finden sich folgende absolute und auf Tausend der Iststärke berechneten Krankheitszahlen (siehe Tabelle).

1884—88	I. Armeekorps		V. Armeekorps	
	absolute Zahl	‰ der Iststärke	absolute Zahl	‰ der Iststärke
April	395	3,7	359	3,8
Mai	689	6,3	631	6,7
Juni	854	7,6	656	6,8
Juli	844	7,5	562	6,0
August	503	4,5	396	4,1
September	237	2,5	201	2,4
Oktober	148	1,7	159	2,2
November	143	1,4	147	1,6
Dezember	110	1,0	124	1,3
Januar	147	1,4	205	2,2
Februar	140	1,3	151	1,6
März	149	1,4	170	1,8

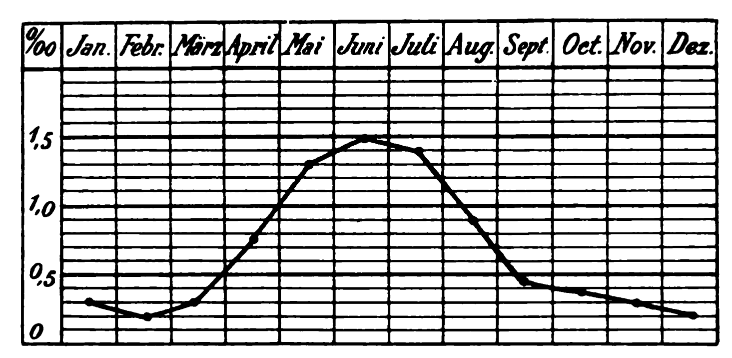
Noch anschaulicher werden die Verhältnisse, wenn man die folgenden Kurven betrachtet, von welchen die strichförmige die Zahlen des I. und die schraffierte die Zahlen des V. Korps wiedergiebt (s. Kurve I).

Kurve I.



Diese Kurven zeigen, dafs ein rapides Ansteigen der Malariaerkrankungen vom März zum April erfolgt, dafs die Höhe der Erkrankungen im Juni eintritt und zum August und September ein fast ebenso steiler Absturz der Zahlen bemerkbar ist, wie der Anstieg in den Frühlingsmonaten steil war. Genau dieselben Verhältnisse finden sich auch in den anderen Berichtsjahren, nur dafs hier manchmal schon im März die Kurve stärker ansteigt, auch die verhältnismäfsig viel kleineren Gesamtzahlen der Malariafälle in der Armee (einschl. Kgl. Sächsisches und Württembergisches Korps) zeigen die folgende ganz analoge Kurve für die erwähnten 4 Jahre (s. Kurve II).

Kurve II.



Bleiben wir bei den Kurven der beiden, in den östlichen Provinzen garnisonierenden Korps, so zeigen uns die absolut exakten Zahlen, daſs schon im Beginn des Frühjahrs eine ausgebreitete Infektion mit Malariakeimen stattfindet, zu einer Zeit, wo gerade in diesen Gegenden von Mückenstichen nur ganz ausnahmsweise die Rede sein kann, denn bei den klimatischen Verhältnissen im Osten unserer Monarchie beobachtet man gegen Ende März und im April wohl zeitweise ein „Spielen" der Mücken im Freien an den seltenen sonnigen Tagen, ein „Stechen" der Insekten ist in dieser Zeit fast ausgeschlossen.

Dagegen sehen wir gerade in den heiſsen Monaten, wo die Insekten am intensivsten stechen, im Juli und August die Kurve steil absinken, trotzdem gerade in diesen Monaten wie im September der Soldat bei den Manövern am stärksten der Einwirkung der Stechmücken ausgesetzt ist.

Lassen sich schon diese epidemiologischen Daten nicht wohl mit der exklusiven Theorie der Insektenstichinfektion in Übereinstimmung bringen, so verdient ein ferneres Moment, welches in den Sanitätsberichten der Armee zu Tage tritt, die gröſste Beachtung, nämlich die auffällige Verringerung der Erkrankungsfälle an Malaria in der Armee im Verlaufe der letzten Jahrzehnte. Während nämlich im Jahre 1869 im ganzen 54,6 Malaria-Erkrankungen auf 1000 Mann vorkamen, sank diese Zahl auf 14 pM. im Anfang der achtziger Jahre und auf 0,55 pM. im Berichtsjahre 1895/96.

Es ist angesichts dieser enormen Verringerung der Krankheitsfälle von gröſstem Interesse, daſs in den Sanitätsberichten von maſsgebender Stelle die Gründe für diese günstigen Verhältnisse darin gesehen werden, daſs in gewissen, von Malaria stark heimgesuchten Garnisonen die Wasserläufe reguliert, bessere Kasernen auf erhöhter Lage und Sandboden gebaut sind und besonders auch, daſs für gutes Trinkwasser gesorgt worden ist.

Thatsächlich weist das gehäufte Auftreten der Malaria in den ersten kühlen Frühlingsmonaten in unseren kältesten Provinzen darauf hin, daſs neben den Insektenstichen noch andere Wege der Malariainfektion bestehen müssen, und wenn Autoren wie Celli u. a. sich gegenüber der Annahme einer Infektion durch das Trinkwasser lediglich auf die negativen Experimente mit dem Wasser der pontinischen und anderer Sümpfe stützen, so muſs man dem gegenüberhalten, daſs nicht in allen Gegenden das Wasser Träger der Infektionskeime zu sein braucht, ebenso wie man sich in vielen Gegenden ungezählten Mückenstichen aussetzen kann, ohne Malariafieber zu acquirieren.

Die Blutparasiten, welche man bei zahlreichen im Wasser lebenden Tieren gefunden hat, weisen viele Ähnlichkeiten mit den Malariaparasiten des Menschen auf und legen den Gedanken nahe, daſs ebenso wie der Mosquito in der Luft auch irgend ein Zwischenwirt des Malariaparasiten im Wasser existieren mag, jedenfalls beweisen die hier mitgeteilten statistischen Erhebungen, daſs es sicher noch verfrüht ist, von einer ausschlieſslichen Gültigkeit der Malaria-Infektion durch Insektenstiche zu sprechen, und daſs es für die Prophylaxe sogar vielleicht bedenklich wäre, diese Theorie allgemein zu acceptieren.

Diagnostische Bedeutung der Parasitenbefunde.

Die klinische Bedeutung dieser Parasitenbefunde ist für die Diagnose und für die Therapie eine erhebliche. Positive Befunde besonders bei unregelmäſsigen und verschleppten Formen von Intermittens, ferner positive Befunde bei solchen Individuen, welche Malaria vor längerer Zeit in südlichen Gegenden überstanden haben, besitzen, wie ohne weiteres verständlich ist, eine hohe Bedeutung. Auch die Dignität des einzelnen Falles wird durch den Befund z. B. von Halbmondformen in erheblicher Weise beeinfluſst. Und endlich läſst sich für den gegebenen Fall aus dem Auftreten von Reifungsformen auf den bevorstehenden Ausbruch des Fieberanfalles, und aus dem Befunde von zahlreichen groſsen Formen auf die Dauer und Schwere des Falles ein Rückschluſs ziehen. Aber auch der negative Befund kann unter Umständen von erheblicher Bedeutung sein, besonders wenn er von einem geübten Untersucher bei mehrmaliger Wiederholung erhoben wird, und kann z. B. die Differentialdiagnose gegenüber intermittierenden Fiebern Tuberkulöser oder Septischer erleichtern.

Technische Schwierigkeiten der Untersuchung. Um indes ein sicheres Urteil bei der klinischen Untersuchung abgeben zu können, bedarf es sicherer Untersuchungsmethoden; denn wenn auch bei ausgesprochenen Fällen die Parasiten in reichlicher Zahl im Blute kreisen und relativ leicht zu finden sind, so bedarf es doch bei frischeren oder unregelmäſsigen Fällen, welche gerade der Sicherung der Diagnose am notwendigsten bedürfen, häufig eines sehr sorgfältigen und stundenlangen Durchmusterns der mikroskopischen Präparate.

Die Hauptsache bei diesen Untersuchungen ist ohne Zweifel, vom frischen Bluströpfchen ein möglichst dünnes Präparat anzufertigen und dasselbe bei Vergröſserungen von mindestens 5—700 genau zu durchmustern. Zu Beobachtungen von Bewegungen der Parasiten ist bei kühler Auſsentemperatur ein erwärmter Objekttisch notwendig.

Beim Durchforschen dieser Präparate stellen sich nun jedem Untersucher differentialdiagnostische Schwierigkeiten dar, welche sehr häufig durch die sogenannten Vakuolenbildungen in den roten Blutkörperchen hervorgerufen werden, d. h. eigentümliche farblose, kugelige oder unregelmäfsige Bildungen, welche besonders bei verschiedener Schraubendrehung eine deutliche Bewegung zeigen und daher sehr leicht amöboide Bewegungen vortäuschen können.

Diese eigentümlichen Veränderungen an den roten Blutkörperchen, welche übrigens durch einen gewissen Glanz ihrer Konturen auffallen, enthalten natürlich kein Pigment, sind auch bei beliebigen anderen Kranken zu entdecken und beruhen meines Erachtens auf Kontraktilitätsvorgängen im Stroma der roten Blutkörperchen. Mit völliger Sicherheit kann man die Diagnose auf Hämatozoen stellen, wenn man in den endoglobulären Gebilden das Pigment deutlich erkennt oder bei scharfen Vergröfserungen, womöglich auf erwärmtem Objekttisch sich mit Sicherheit von den amöboiden Bewegungen überzeugen kann. Wenig ratsam ist es, in schwierigen Fällen die Diagnose lediglich aus dem gefärbten Präparate stellen zu wollen, denn es kommen hier auch andere Partikelchen in Betracht, welche die Farbstoffe gut annehmen und Parasiten vortäuschen können.

Über die Färbung selbst ist auf S. 19 das Nötige gesagt.

Das Verhalten des Blutes bei Malaria-Infektion.

Rote Blutkörperchen. Die Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen bei allen Formen von Malaria-Erkrankungen erleiden, sind leicht verständlich, wenn man die im Vorhergehenden beschriebene Invasion der zahlreichen Mikroparasiten in die roten Blutzellen mit dem Ausgange in völlige Zerstörung berücksichtigt. Dafs sich die Zahl der roten Blutkörperchen infolge dessen erheblich verringert, ist eine allgemein anerkannte Thatsache, und wie stark diese Verminderungen sein können, ergeben z. B. die älteren Beobachtungen von Kelsch, welcher nach 20—30 tägiger Dauer einer Intermittens die roten Blutkörperchen auf den fünften, ja auf den zehnten Teil des normalen Bestandes herabgesetzt fand. Auch andere Autoren, wie Boeckmann, Halla, Hayem, Dionisi, Schellong geben durchweg niedrige Zahlen im Verlaufe von Intermittens an, welche nicht selten bis auf 1 Million und noch weniger im cmm heruntergehen. Besonders schnell ist anscheinend die Abnahme in der ersten Zeit der Erkrankung, während später die Abnahme in langsamerem Tempo erfolgt.

Dauert die Erkrankung längere Zeit, so finden sich auch morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen; es treten

zunächst Poikilocyten, dann Mikrocyten und Makrocyten auf, und in sehr chronischen Fällen von Malaria-Erkrankungen, welche zur Entwickelung einer ausgesprochenen Malariakachexie führen, findet man Blutbefunde, welche durchaus analog denjenigen bei schwerster sogenannter primärer Anämie sind, d. h. neben einer Verringerung der roten Blutkörperchen auf minimale Zahlen die charakteristischen Krüppelformen, untermischt mit Makrocyten und Mikrocyten sowie Herabsetzung des Hb- und Eiweifsgehaltes auf sehr niedrige Werte darbieten. Es können also diese schwersten chronischen Formen unter dem Bilde der perniciösen Anämie verlaufen.

Zu Zeiten regenerativer Neubildung findet man kernhaltige rote Zellen und zwar oft in grofser Reichhaltigkeit im Blute.

Aufser diesen numerischen und morphologischen Veränderungen an den Erythrocyten finden sich aber degenerative Erscheinungen an den Zellen, welche sich nicht ohne weiteres durch das blofse Vorhandensein der Blutparasiten erklären lassen.

Es sind dies **körnige Degenerationen der Erythrocyten,** welche sich erstens in den, vom Parasiten selbst befallenen Zellen finden können, zweitens aber — und das scheint mir wichtiger zu sein — auch in solchen Zellen auftreten, die frei von Parasiten sind.

Im Anschlusse an die erwähnte Arbeit von A. Plehn über basophile Körner in den Erythrocyten als Vorstufen der Malaria-Parasiten habe ich bei verschiedenen Intermittenskranken diese Bildungen studiert und dabei gefunden, dafs, wenn man von den einzelnen groben Körnern A. Plehn's absieht, sich bei jedem nicht allzu frischen Falle von Intermittens die typischen degenerativen Bildungen finden, wie sie auf Taf. I, Fig. 5 abgebildet und besonders im Blute von Bleikranken so leicht zu finden sind.

Ich habe inzwischen Gelegenheit gehabt, Blut von einheimischer Tertiana und Quartana, ferner von Tropica aus Westafrika, Ostafrika, Cuba und Brasilien zu untersuchen und habe degenerierte Erythrocyten stets der Menge nach proportional zu der Schwere der Infektion, d. h. zu der Menge der vorhandenen Parasiten und den anämischen Erscheinungen im Blute gefunden.

Auch hier konnte ich wie bei perniciöser Anämie das Verschwinden dieser massenhaft vorhandenen degenerativen Veränderungen mit der Beseitigung der Parasiten und der Besserung des Allgemeinbefindens z. B. bei einem Patienten mit schwerer westafrikanischer Tropica beobachten, der im Charlottenburger Krankenhause im Zustande hochgradiger Anämie und Kachexie unmittelbar nach seiner Rückkehr aus Afrika eingeliefert wurde und hier unter mäfsigen Chinindosen sich allmählich bis zu blühender Gesundheit erholte.

Diese Beobachtungen sprechen nach allen sonstigen Erfahrungen über das Auftreten dieser degenerativen Veränderung an den Erythrocyten für die Wirksamkeit einer toxischen Substanz bei Malariakranken, welche auf die Entwickelung der Parasiten zurückzuführen sein dürfte, da ihre Wirkung augenscheinlich aufhört, wenn die Infektion beseitigt ist.

Dafs die Parasiten Giftstoffe produzieren, wurde zuerst von Golgi vermutet, und nach Roque und Lemoine besitzt der Urin nach überstandenem Malaria-Fieberanfalle stark toxische Eigenschaften. Über die Giftstoffe selbst aber wissen wir noch nichts Sicheres.

Es wäre auch meines Erachtens noch an eine zweite Möglichkeit zu denken, die zur Erklärung der degenerativen Veränderungen im Blute heranzuziehen wäre. Wie im Kapitel „Pseudoleukämie" auf S. 390 ausgeführt worden ist, mufs man annehmen, dafs bei manchen Milzschwellungen, deren Ursprung unbekannt ist, deletäre Stoffe in diesem hyperplastischen Organ gebildet werden können, die in die Blutbahn gelangen und anämisierend wirken; wie das bei der Bantischen Krankheit der Fall ist. Es ist ferner die chronische Malaria-Kachexie, welche stets mit einem grofsen Milztumor einhergeht, in jüngster Zeit von verschiedenen Operateuren durch die Exstirpation der Milz geheilt worden, so dafs die Annahme sehr nahe liegt, dafs von einer chronischen Milz-Hyperplasie eine Autointoxikation eintreten kann, gleichviel, ob der primäre Anstofs zu der Wucherung des Milzgewebes von unbekannten Stoffen oder von den Malariaparasiten hervorgerufen worden ist. Schliefslich ist auch daran zu erinnern, dafs nach den Beobachtungen aus früherer Zeit, wo chronische Malaria-Kachexie in unsern Gegenden noch eine häufige Erscheinung war, der Übergang dieser Kachexie in echte Leukämie, wie z. B. Mosler berichtet, nicht selten beobachtet worden ist. Nach den heutigen Anschauungen ist dieses Verhältnis so zu verstehen, dafs durch einen chronischen, von der hyperplastischen Milz ausgehenden Reiz das Knochenmark in Proliferation versetzt worden ist, und auch diese Beobachtungen sprechen sehr dafür, dafs ein chronischer Milztumor keine quantité négligeable ist, sondern einen oft sehr schweren deletären Einflufs ausüben kann.

Nach diesen Erwägungen mufs es unentschieden bleiben, ob die Giftwirkungen, welche wir bei vorgeschrittener Malaria-Infektion an dem Auftreten degenerativer Veränderungen der Erythrocyten beobachten, auf einer direkten Giftbildung von seiten der Malariaparasiten beruhen, oder ob sie indirekt durch innere sekretorische Funktionen des hyperplastischen Milzgewebes hervorgerufen werden.

Vielleicht trifft diese letztere Annahme nur für die chronischen Malaria-Kachexien zu.

Schüffner beschreibt schwach basophil sich färbende Tüpfelungen, die in den von den Parasiten befallenen roten Blutzellen auftreten, wenn die Erythrocyten nach Härtung an der Luft und 1 % Formalinlösung durch Wasserspülung ihres Hb-Gehaltes beraubt waren. Diese Tüpfelungen sehen nach den Abbildungen von Schüffner ganz anders aus, als unsere körnigen Degenerationen, und der Autor selbst giebt keine ganz bestimmte Erklärung über ihre Natur.

Leukocyten. Beim Studium der Leukocyten fällt im Verlaufe dieser Erkrankungen auf, daſs sich häufig melaninhaltige derartige Zellen antreffen lassen, welche, wie erwähnt, schon in früherer Zeit als Bestandteile des Blutes bei sogenannter Melanämie gesehen wurden, und welche auch heute noch unzweifelhaft eine wichtige diagnostische Bedeutung haben, da sie nur bei wenigen Krankheitszuständen gefunden werden. Die Zahl der Leukocyten ist nach Ansicht der meisten Autoren während der Fieberanfälle nicht vermehrt, ja es werden sogar Herabsetzungen der Zahl unter die Norm von Kelsch und Pée angegeben, und auch Halla und v. Limbeck fanden keine Vermehrung während des Fiebers. Andere Autoren jedoch, wie Fuhrmann und Boeckmann berichten über das Auftreten mäſsiger Leukocytose. Eigene Beobachtungen, z. B. auch bei einem Falle hämoglobinurischer Malaria, ergaben ein Heruntergehen der Zahl der Leukocyten während der fieberhaften Periode bis unter die Norm und ein schnelles Ansteigen mit dem Beginne der Regeneration des Blutes.

Bei chronischen Formen von Malaria-Erkrankungen fand ich zu Zeiten fieberlosen Verhaltens leichte Vermehrungen der Zahl der Leukocyten. Kelsch hat dagegen bei den perniciösen Malariafiebern beträchtliche Vermehrungen gefunden, eine Angabe, die von Fuhrmann bestätigt wird. Bei den einfachen Formen von Intermittens besteht nach Kelsch eine gewisse Beziehung zwischen Milztumor und Leukocytenzahl, insofern die Zahl der Leukocyten um so geringer ist, je gröſser der Milztumor ist.

Eosinophile Zellen können, wie von Dolega, Aldehoff und von mir selbst früher konstatiert wurde, bei Malaria relativ vermehrt im Blute auftreten, doch kann ich diesem Verhalten der Zellen nach neueren Untersuchungen keinen besonderen Wert mehr beimessen, da es auch viele Malariafälle giebt, bei denen diese eosinophilen Vermehrungen fehlen.

Die Febris perniciosa haemoglobinurica.

Unter diesem Namen werden Fieberanfälle von eigentümlichem klinischen Verlaufe verstanden, welche wegen ihrer Bösartigkeit seit langem in einem besonders schlechten Rufe stehen und in neuester Zeit, seitdem sich das Interesse weiterer Kreise den Akklimatisationsbedingungen in tropischen Gegenden zugewandt hat, gerade von deutschen Ärzten im Gebiete unserer Kolonien in Afrika und im Grofsen Ocean des genaueren erforscht sind. Es handelt sich um die schwerste Form tropischer Fieber, welche kurzweg als „perniciöses Fieber“ oder als „Gallenfieber“, von den Engländern nach der dunklen Farbe des Urins als „Blackwater fever“ und daher von den Deutschen als „Schwarzwasser-Fieber“, von den Franzosen als „fièvre bilieuse haematurique“ bezeichnet wird, und dessen vornehmlichste Symptome schwerer initialer Schüttelfrost mit nachfolgendem unregelmäfsigen Fieber, Benommenheit, Delirien, schweres Ergriffensein und starke Dissolution roter Blutkörperchen mit erheblicher Hämoglobinurie bilden.

Diese Fieber, welche keineswegs immer tötlich enden, sind von Schellong, Kohlstock, A. Steudel und F. Plehn, Bérenger-Ferand, R. Koch, Tomaselli, Bastianelli beschrieben worden und auf Grund einer von Mense veranstalteten Sammelforschung hat A. Plehn im Jahre 1899 eine interessante Zusammenstellung über die Ansichten der verschiedenen Tropenärzte von der Natur dieser Krankheit gegeben.

In Kürze sei hier erwähnt, dafs diese Fieber besonders in Westafrika, Ostafrika, Madagascar, in Neu-Guinea, in Mittel-Amerika, Brasilien, aber auch in Griechenland, Italien und speziell in Sicilien vorkommen, während manche Gegenden, wie Algier, Holländisch-Indien, Vorder- und Hinter-Indien, Kleinasien und Syrien, trotzdem hier Malaria-Fieber sehr häufig vorkommen, von diesen perniciösen Formen ganz oder fast ganz verschont sind.

Die Krankheit selbst besteht in schweren paroxystischen Anfällen von Hämocytolyse und gleicht in vieler Beziehung der oben besprochenen „paroxysmalen Hämoglobinurie“, die ohne Zusammenhang mit klimatischen und malarischen Ursachen auf unbekannter Basis entsteht.

Durch die plötzliche Auflösung massenhafter roter Blutkörperchen in der Blutbahn entsteht Hämoglobinämie, Leberschwellung mit Pleiochromie der Galle und Icterus sowie Hämoglobinurie. Der Paroxysmus geht mit schweren Allgemeinerscheinungen, wie Schüttelfrost, Fieber, Prostration einher, welch' letztere sich bis zum Coma steigern kann. Durch die grofsen Hämoglobinmassen können die Harn-

kanälchen verstopft werden, und es kann dann zu Anurie und Urämie kommen, ähnlich wie bei der Einwirkung bekannter schwerer Blutgifte, z. B. von Kali chloricum.

Die roten Blutkörperchen erleiden infolge der enormen Hämocytolyse eine starke numerische Verringerung, z. B. beobachtete Mannaberg bei einem derartigen Falle am vierten Tage der Erkrankung 3,131 Millionen rote Blutkörperchen und 60 % Hb; am siebenten Tage 2,112 Millionen rote Blutkörperchen und 45 % Hb. Ich selbst habe bei einem derartigen Kranken eine Abnahme der roten Blutkörperchen um vier Millionen in sechs Tagen beobachtet, und ebenso berichten Steudel und Plehn über starke Herabminderungen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehalts bei diesen bösartigen Fiebern. Im frischen Blutpräparate sieht man bei einem derartigen Kranken, ähnlich wie bei Zuständen von paroxysmaler Hämoglobinurie, zahlreiche blasse, schattenartige Scheiben, welche lebhafte Gestaltsveränderungen zeigen, sich falten, kontrahieren, und als ausgelaugte, d. h. des Hb beraubte rote Blutscheiben zu erkennen sind.

Nach F. Plehn kann das Blut infolge von profusen Diarrhöen und Erbrechen, welche sich bei den Paroxysmen häufig einstellen, an Wasser verlieren und eingedickt werden.

Eine polynukleäre Leukocytose im Anschlufs an die Anfälle beobachtete Bastianelli.

Über **das eigentliche Wesen** dieser hämoglobinurischen Fieber sind die Ansichten noch geteilt, und ich verweise für das spezielle Studium dieser Frage besonders auf die erwähnte Zusammenstellung von A. Plehn, welche die Ansichten einer grofsen Zahl erfahrener Tropenärzte über diese Frage enthält.

Die früher von Einigen vertretene Meinung, dafs diese perniciösen Fieber eine besondere Abart der tropischen Malariafieber und bedingt durch besondere Blutparasiten seien, ist fast von allen Autoren aufgegeben worden, da erstens unzweifelhaft öfters derartige Fieber beobachtet worden sind, bei denen das Blut frei von Parasiten war, und da sie ferner sowohl nach dem Überstehen von Tertiana-, Quartana-, wie Tropica-Formen beobachtet sind (Vincenzi, Grocco, Koch, A. Plehn, Hughes), mithin kein Charakteristikum eines besonderen Malariatypus sind.

Von besonderer Wichtigkeit ist die von A. und F. Plehn hervorgehobene Eigentümlichkeit dieser hämoglobinurischen Fieber, dafs sie in den heifsen Gegenden den Europäer nicht in der ersten Zeit seines dortigen Aufenthaltes befallen, sondern erst, nachdem der Einwanderer monatelang im heifsen Klima gelebt hat, und

es ist ferner die Thatsache festzuhalten, welche besonders von den italienischen Malariaforschern betont wird, dafs diese Fieber niemals auftreten, wenn nicht Malaria-Erkrankungen vorangegangen sind.

Unzweifelhaft gehört also eine Disposition des Körpers zum Zustandekommen dieser Anfälle, welche nach R. Koch weder allein durch vorangegangene Malaria-Attacken, noch allein durch die Wirkung des Tropenklimas zu erklären ist, sondern seiner Ansicht nach von einer Kombination dieser beiden Faktoren herrührt. Es sei hier an die früher (S. 172) mitgeteilten Beobachtungen über die Einwirkung hoher Hitzegrade auf das Blut erinnert, und es ist nach den dort erwähnten Beobachtungen an Tieren nicht unwahrscheinlich, dafs hohe Aufsentemperaturen einen deletären Einflufs auf die roten Blutkörperchen ausüben und deren Resistenz herabsetzen.

Der hämoglobinurische Anfall wird oft direkt ausgelöst durch einen Malaria-Anfall, der sich sonst in nichts von seinen Vorgängern unterscheidet, ferner werden plötzliche Temperaturwechsel, starke psychische Erregungen, wie heftiger Schreck, dienstlicher Ärger etc. als direkt veranlassende Momente angesehen. Besonders aber hat man gefunden, dafs durch Chinin die Anfälle hervorgerufen werden können, und R. Koch ging noch vor kurzem so weit, alle diese Hämoglobinurien lediglich als Chinin-Intoxikationen anzusehen.

Demgegenüber sind aber zahlreiche Beobachtungen publiziert, aus welchen hervorgeht, dafs die Anfälle auch auftreten können, wenn längere Zeit kein Chinin gereicht war, und die Ansicht der meisten Autoren geht jetzt dahin, dafs 1. hämoglobinurische Anfälle mit und ohne vorangegangenen Chiningebrauch entstehen können; 2. dafs hohe Chinindosen unzweifelhaft den Anfall auslösen können; 3. dafs aber nicht in jedem Falle von Hämoglobinurie, wo kurz vorher Chinin gegeben war, der Anfall mit Sicherheit auf das Chinin zurückgeführt werden kann, und 4. dafs niemals nach Chinin derartige Anfälle auftreten, wenn nicht vorher durch Malaria eine Disposition geschaffen worden ist.

Von Tomaselli, Murri, Grocco u. a. werden Beobachtungen mitgeteilt, wonach noch Monate und Jahre nach überstandener Malaria Hämoglobinurien durch Chinin hervorgerufen wurden und zwar zum Teil so regelmäfsig, dafs sich jedesmal nach einer Chiningabe ein Anfall einstellte.

Dafs die massenhaften Auflösungen von Erythrocyten im Blute bei diesen perniciösen Fiebern nicht durch die Parasiten selbst hervorgerufen werden können, ganz abgesehen davon, dafs in manchen Fällen

überhaupt keine Parasiten mehr im Blute kreisen, ist ohne weiteres klar. Die Anfälle machen vielmehr durchaus den Eindruck einer plötzlichen Überschwemmung des Blutes mit Giftstoffen und haben, wie erwähnt, schon früher Golgi zu der Annahme veranlafst, dafs sich bei der Entwickelung der Parasiten toxische Produkte bilden, deren Vorhandensein ich auch aus dem Auftreten degenerativer Erscheinungen an den Erythrocyten (s. o.) entnehme.

Andererseits erinnern die Anfälle sehr an die, auch im gemäfsigten Klima auftretenden paroxysmalen Hämoglobinurien, bei deren Entstehung neben einer verminderten Resistenz der Zellen und plötzlichen heftigen vasomotorischen Erregungen wahrscheinlich auch eine Toxinwirkung angenommen werden mufs (vgl. S. 421).

Ältere Litteratur.

Aldehoff. Prag. med. Wochenschr. 1891.

Baccelli. Über das Wesen der Malaria-Infektion. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 32.

Bastianelli u. Bignami. Osservazioni sulle febbri malariche estivo-autunnali. Rif. med. 1890. Nr. 251. (Ref. v. III. inn. Kongr. in Rom. 1890.)

Bein. Ätiol. u. experim. Beiträge zur Malaria. Charité-Annalen. Bd. XVI. 1891.

Bignami. Atti della R. Accad. di Roma. XVI. T. V.

Boeckmann. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 29. 1881. S. 481.

Canalis. 1. Sopra il ciclo evolutivo delle forme semilunari. Rif. med. 1889. No. 241. — 2. Studien über die Malaria-Infektion. Fortschr. d. Med. 1890. Nr. 8.

Celli e Guarnieri. Sulla etiologia dell' infezione malarica. Arch. per le scienze med. 1889. Vol. XIII.

Chenzinsky. Centralbl. f. Bakteriol. 1887.

Councilman. Americ. Journ. of the med. sciences. 1885. April.

Danilewsky. 1. Die Hämatozoën der Kaltblüter. Arch. f. mikroskop. Anat. 1885. Bd. 24. — 2. Annales de l'inst. Pasteur. 1890/91.

Dionisi. Variazioni numeriche dei globuli rossi etc. Rif. med. 1890. Nr. 258. (Ref. vom III. Kongr. f. inn. Med. Rom 1890.)

Dolega. Blutbefunde bei Malaria. Fortschr. d. Med. VIII. 1890.

Frerichs. Klinik der Leberkrankheiten. 1858.

Fuhrmann. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1874. Nr. 12.

Gaule. Über Würmchen, welche aus den Froschblutkörpern auswandern. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880.

Gerhardt. Über Intermittens-Impfungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII. 1884.

Golgi, C. 1. Sur l'infection malarique. Arch. italiennes de biologie. 1887. T. 8. — 2. Fortschr. d. Med. 1889. 3. — 3. Sul ciclo evulotivo dei parasiti malarici nella febbre terzana. Arch. per le scienze mediche. 1889. Vol. XIII. — 4. Intern. Kongr. Berlin 1890.

Grassi u. Feletti. 1. Weiteres zur Malariafrage. Centralbl. f. Bakt. 1891. Nr. 14. — 2. Malariaparasiten in den Vögeln. Centralbl. f. Bakt. 1891. Nr. 12—14.

Grawitz, E. Über Blutunters. bei ostafrikanischen Malaria-Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 7.

Gualdi e Antolisei. 1. Due casi di febbre malarica sperimentale. Rif. med. 1889. No. 225. — 2. Inoculazione delle forme semilunari di Laveran. Ibid. 1889. No. 274. — 3. Una quartana sperimentale. Ibid. 1889. Nr. 264.

v. Jaksch. Prag. med. Wochenschr. 1890.

James. Medical record. 1887.

Kelsch. 1. Contribution à l'anatom.-path. des maladies palustres endémiques. Arch. de phys. 1875. II. Sér. T. II. — Ibidem. 1876. II. Sér. T. III. p. 490.

Klebs u. Tommasi Crudeli. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII.

Kohlstock. Ein Fall von tropischer, biliöser Malaria-Erkrankung mit Hämoglobinurie. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 19.

Laveran. 1. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. Note communiquée à l'acad. de méd. 23. Nov. 1880. — 2. Du paludisme et de son hématozoaire. Paris 1891.

Mannaberg. Die Malaria-Parasiten. Wien 1893.

Maragliano. 1. Über die Pathologie des Blutes. Kongr. der ital. Gesellsch. f. inn. Med. Rom 1890. — 2. Arch. ital. de biologie. 1891. S. 200.

Marchiafava u. Bignami. Über die Varietäten der Malaria-Parasiten und über das Wesen der Malaria-Infektion. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 51/52.

Marchiafava u. Celli. 1. Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria etc. Reale accademia dei Lincei. Roma 1883. — 2. Fortschr. d. Med. 1885. Nr. 11 u. 24. — 3. Archivio per le science mediche. 1886. — 4. Internat. Beitr. zur Rud. Virchow-Festschrift. Bd. III. 1891.

Meckel. Über schwarzes Pigment in der Milz und im Blute eines Geisteskranken. Zeitschr. f. Psychiatr. 1847.

Metschnikoff. Centralbl. f. Bakteriol. 1887. Nr. 21.

Mosler. Die Pathologie u. Therapie d. Leukämie. 1872. S. 119.

Osler. Brit. med. Journ. 1887. S. 556.

Paltauf. Ätiologie des Intermittens-Fiebers. Wien. med. Wochenschr. 1890.

Planer. Über das Vorkommen von Pigment im Blute. Zeitschr. der k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 1854.

Plehn. 1. Ätiolog. u. klinische Malaria-Studien. Berlin 1890. — 2. Über das Schwarzwasserfieber an der afrik. Westküste. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 25—27.

Quincke. Fortschr. d. Medizin. 1890. S. 296. — 2. Über Blutunters. bei Malariakranken. Kieler Mitteil. d. Vereins Schlesw.-Holst. Ärzte. Nr. 4. 1890.

Richard. Sur le parasite de la malaria. Compt. rend. 1882. 20 févr.

Rockitansky. Cit. bei Mannaberg.

Rosenbach. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 839.

Rosin. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 16.

Schellong. Die Malaria-Krankheiten. Berlin 1890.

Sternberg. Medical record. 1886.

Steudel. Die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika. Leipzig 1894.

Tommasi Crudeli. Die Veränderungen der roten Blutkörperchen bei der Malaria-Infektion. Kopenhagener Kongr. 1884.

Neuere Litteratur.

Es sind in den letzten Jahren so zahlreiche Publikationen über Malaria vom epidemiologischen, klinischen, parasitologischen, zoologischen und therapeutisch-prophylaktischen Standpunkte geschrieben worden, daſs ihre Aufzählung im einzelnen

mehrere Druckbogen erfordern würde. Ich führe daher nur die wichtigsten, zusammenfassenden Arbeiten an, welche die verschiedenen Fragen dieses vielseitigen Gebietes erschöpfend behandeln und zum grofsen Teil durch reiche Litteraturangaben ausgezeichnet sind.

Celli. Die Malaria nach den neuesten Forschungen. (Übers. von F. Kerschbaumer.) Berlin — Wien. 1900.

Däubler. Die Grundzüge der Tropenhygiene. Berlin. 1900.

Grassi. Die Malaria. Studien eines Zoologen. Jena 1901.

Kerschbaumer. Malaria, ihr Wesen, ihre Entstehung und Verhütung. Wien und Leipzig. 1901.

Koch, R. Berichte über Malaria. D. med. Wochenschr. 1899. Nr. 5 und 37 und ibidem. 1900. Nr. 5 und Nr. 17/18.

Lühe. Theoretische Grundlagen der neueren Malaria-Forschungen. (Sammelbericht.) Centralbl. f. Bakter. 1900. Nr. 6/7.

Mannaberg. Die Malaria-Krankheiten. Wien 1899. Umfassende Darstellung der verschiedenen Einzelfragen mit reicher Litteraturangabe.

Nuttall. Neuere Forschungen über die Rolle der Mosquitos bei der Verbreitung der Malaria. Centralbl. f. Bakter. Bd. 25. 26. 27.

Plehn, A. 1. Die Ergebnisse einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. III. 1899. S. 230. — 2. Über Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malaria-Infektion. D. med. Wochenschr. 1899. Nr. 28—30. — 3. Weiteres über Malaria-Immunität und Latenzperiode. Jena 1901.

Schaudinn. Über den Generationswechsel der Coccidien. Zoolog. Jahrbücher. Bd. 13. 1900. H. 2.

Schüffner. Beitr. z. Kenntnis der Malaria. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 64. 1899. S. 428.

Ziemann. Über Malaria- und andere Blutparasiten. Jena 1898. — Über die Beziehungen der Mosquitos zu den Malariaparasiten. D. med. Wochenschr. 1900. Nr. 25 u. 47/48.

XXIV. Kapitel.

Tierische Parasiten.

Von den beim Menschen vorkommenden Schmarotzern beanspruchen von hämatologischen Gesichtspunkten aus zwei Gruppen eine besondere Besprechung, weil die eine derselben eine direkte Schädigung des Blutes durch das Eindringen der Parasiten in das Blut selbst bedingt, während bei der zweiten Gruppe das Blut indirekt durch das Schmarotzertum der Würmer im Darmkanal geschädigt wird.

I. Gruppe.

1. **Distomum haematobium** (Ord. Trematodes), ein weifser fadenförmiger Wurm, dessen männliche Exemplare dicker und kürzer, 12—14 mm lang gegenüber den weiblichen schlankeren mit 16—18 mm sind. Die Männchen zeigen am Hinterkörper eine Abplattung mit eingerollten Seitenrändern, wodurch eine Rinne, der Canalis gynaecophorus entsteht, in welchem das Weibchen ruht. Die Eier sind 0,12 mm lang mit einem polaren und einem seitlichen Sporn versehen.

Der Wurm ist zuerst von Bilharz beschrieben und wird nach demselben auch Bilharzia haematobia genannt.

Schon Griesinger machte im Jahre 1851 auf die enorme Häufigkeit des Vorkommens dieses Wurmes in Ägypten aufmerksam, woselbst sich unter 363 Sektionen 117 mal die Bilharzia nachweisen liefs (s. Rütimeyer). Auch sonst ist der Wurm im nördlichen Afrika weit verbreitet.

Die Infektion geschieht wahrscheinlich durch Trinkwasser, und der in den Darm eingeführte Embryo perforiert den Darm, gelangt in die Venen und siedelt sich beim Menschen in der Vena portarum, den Venen der Milz, des Mesenterium, und in dem Plexus des Rektum und der Blase an. Nach Sonsino sind teils Krustaceen, teils Insekten als Zwischenwirte des Wurmes bei der Übertragung auf den Menschen anzusehen.

Die Symptome bestehen in Blasenkatarrh, intermittierender und anhaltender Hämaturie, später entwickelt sich allgemeine Anämie, und unter Steigerung der lokalen Symptome am Harnapparate, besonders durch Auftreten von Pyelitis, Nephritis, Steinkonkretionen, ferner auch durch Hinzutreten von Dysenterie entwickelt sich ein allgemeiner Marasmus. Die Diagnose wird durch das Auffinden von Eiern des Wurmes im Urin sichergestellt, der Wurm selbst ist infolge der lokalen Einnistung in den Unterleibsvenen der Untersuchung intra vitam unzugänglich.

2. **Filaria sanguinis hominis** (Ord. Nematodes) von Wucherer 1866 in Bahia entdeckt, ist ein ca. 0,35 mm langer Wurm und lebt in embryonaler Form in grofsen Mengen im Blute, während das Muttertier, welches eine Länge von 3—4 cm besitzt von Lewis im Lymphscrotum eines Filaria-Kranken entdeckt wurde.

Die Embryonen des Wurmes treten in merkwürdiger Regelmässigkeit zur Nachtzeit, anscheinend aus den grofsen Lymphstämmen in das Blut des Menschen, wo sie in grofsen Mengen kreisen, während sie tagsüber vollständig aus demselben verschwinden. Diese Filarien geben zu verschiedensten Krankheitszuständen Veranlassung und bewirken als auffälligste Symptome Hämaturie und Chylurie, wobei der Urin eine völlig milchige Beschaffenheit annehmen kann. Ferner sieht man dieselben als Ursache von Elephantiasis, Lymphscrotum und gewisser Formen von chylösem Ascites an.

Modus der Infektion. Die zur Nachtzeit im Blute kreisenden Filaria-Embryonen werden nach Manson's Untersuchungen von den zur selben Zeit schwärmenden und den Menschen angreifenden Mosquitos aufgenommen, wachsen im Innern dieser Insekten und kommen aus dem toten Mosquitokörper in das Wasser der Brunnen und Cisternen, durch dessen Genufs die Embryonen in den Magen und Darmkanal des Menschen gelangen, von wo sie anscheinend in die Lymph- und Gefäfsbahnen auswandern.

Es ist also bei dieser nach vielen Richtungen hin noch sehr dunklen Krankheit mit grofser Wahrscheinlichkeit der Mosquito als Zwischenwirt des Parasiten anzusehen, von welchem aus derselbe auf den Menschen übertragen wird.

Die Blutuntersuchung auf die pathologisch in Betracht kommende Filaria nocturna, den nachts im Blute schwärmenden Filaria-Embryo, geschieht nach Manson und Däubler am besten folgendermafsen: „Schon in der Abendzeit dem Finger entnommenes Blut kann man entweder zu frischen oder Dauerpräparaten benutzen. Die frischen Präparate, in welchen die Bewegungen der Embryonen wahrgenommen werden können, stellt man sich so her, dafs man auf 3—4 Deckgläschen, die, um Eintrocknung zu verhüten, am Rande mit Vaseline bestrichen sind, aus der

Fingerwunde rasch einen kleinen Blutstropfen bringt und damit einen vorher etwas angewärmten Objektträger beschickt. Hierauf schnelles Mikroskopieren. In solchen Präparaten bleiben die Filarien eine Woche lang lebend und können schon durch ihre Bewegungen erkannt werden. Die Bewegungen der durchscheinenden, farblosen, schlangenähnlichen Organismen, wie sie auch Manson beschreibt, sind so heftig, dafs man von der Struktur der Filaria-Embryonen nichts bemerken kann. Der eigentliche Körper des Embryo steckt in einer feinen Umhüllung, in der er sich auf und ab bewegt, und die ihn gegen Insulte schützt. Bei stärkerer Vergröfserung kann man auch eine streifenförmig angeordnete, granuläre Schicht unterscheiden."

II. Gruppe.

Von den im Darme hausenden Parasiten üben folgende einen nachweisbaren Einflufs auf die Blutmischung aus:

1. Anchylostomum duodenale, Dochmius duodenalis (Ord. Nematodes).

Ein fadenförmiger weifser Wurm, dem gewöhnlichen Madenwurm (Oxyuris vermicularis) ähnelnd, zeigt einen runden Leib, an dessen Kopfende sich eine mit leistenartigen Zahnfortsätzen (Chitinzähnen) versehene Mundkapsel befindet, an welche sich der Schlund und Darmtraktus unmittelbar anschliefsen. Die Länge des Wurmes beträgt bei den Männchen 6—10 mm, bei den Weibchen 10—18 mm. Die Eier des Wurmes sind oval, ca. 0,05 mm lang, mit einer dünnen Schale versehen. Sie zeigen zumeist in ihrem Innern Furchungsprozesse, und bei Untersuchung in der Wärme kann man die Entwickelung des Embryo unschwer verfolgen, welcher unter lebhaften Bewegungen die Eischale verläfst und als geschlechtslose (Rhabditis-) Form sich aufserhalb des Organismus encystieren und lange Zeit lebensfähig bleiben kann.

Vorkommen des Wurmes. Dieser für die menschliche Pathologie sehr bedeutungsvolle Parasit, dessen Krankheitssymptome nach Sandwith schon vor 3450 Jahren im Papyros Ebers deutlich beschrieben sind, wurde im Jahre 1838 von Angelo Dubini in Mailand entdeckt, von Th. v. Siebold näher beschrieben, und von Griesinger im Jahre 1851 in Ägypten als die eigentliche Ursache der sogenannten „ägyptischen Chlorose" erkannt. Später veranlafsten die zahlreichen und exakten Untersuchungen Wucherer's über das Vorkommen und die krankmachende Wirkung der Anchylostomen in Brasilien vielfache Nachforschungen über die Verbreitung dieses Parasiten, und es fand sich durch zahlreiche Beobachtungen, die in kurzem von verschiedenen Autoren in verschiedenen Ländern gemacht wurden, dafs das Anchylostomum in warmen Ländern eine weite Verbreitung hat, so z. B. in den Nilländern, Algier, Senegambien, Italien, Vorder- und Hinterindien, Japan, Peru, Bolivia etc. vorkommt, so dafs

es scheint, als ob der Parasit im warmen Klima seine eigentliche Heimat hat.

Die Nomenklatur des Krankheitszustandes, welcher sich infolge von Anchylostomen-Invasion entwickelt, ist in den einzelnen Ländern verschieden und richtet sich nach gewissen, besonders hervorstechenden Symptomen der Krankheit, so daſs man von Kachexia montana, Kachexia africana, Mal d'estomac und Geophagie, Maladie de terre (wegen der hervortretenden Sucht des Erde-Essens bei solchen Kranken) spricht.

Ganz besonders zahlreich sind die Beobachtungen, welche über den Wurm in Italien gemacht worden sind, und wir verdanken denselben, und zwar vornehmlich den durch Perroncito (1), ferner Grassi, Parona, Sonzino, Ciniselli u. a. mitgeteilten, die weitere Kenntnis, dass Anchylostomiasis eine Berufskrankheit darstellt, welche vorzugsweise Bergleute, Tunnelarbeiter und Arbeiter in Ziegeleien befällt.

Ganz besonders bekannt wurde die Epidemie unter den Arbeitern des St. Gotthardt-Tunnels.

Bald nach diesen Befunden in Italien zeigte es sich sodann, daſs der Parasit auch weiter nördlich zu finden war, zunächst in Südfrankreich in den Bergwerken von St. Etienne und in Ungarn in den Bergwerken von Schemnitz und Kremnitz, und zwar wurden an beiden Stellen diese Befunde auf Anregung von Perroncito erhoben, da sich die Aufmerksamkeit infolge früherer Beobachtungen gerade auf diese Gruben lenkte.

Schon lange waren nämlich gerade in den genannten Bergwerken schwere Erkrankungen an Anämien beobachtet und beschrieben worden, ohne daſs man die eigentliche Ursache derselben gekannt hätte, und ganz ähnlich verhielt es sich mit Beobachtungen über Anämie bei Ziegelbrennern, über welche noch im Jahre 1878 Rühle in Bonn eingehende Beschreibungen lieferte, ohne die Anwesenheit von Anchylostomen zu kennen. Schon im Jahre 1860 waren von Heise in Rathenow die Erkrankungen der Arbeiter in den Ziegeleien längs der Havel sehr ausführlich beschrieben und dabei auch die Anämie der Former und Streicher besonders erwähnt worden.

Im Jahre 1881 wurden dann durch Menche bei Arbeitern auf den Ziegelfeldern bei Köln Anchylostomen gefunden und darauf von Leichtenstern diese Epidemien, sowie die Entwickelungsgeschichte des Parasiten mit allen Details aufs ausführlichste studiert.

Diese Ziegelfelder in der Umgebung von Köln waren durch wallonische Arbeiter aus der Umgebung von Lüttich infiziert worden, und nach Firket ist es sehr wahrscheinlich, daſs die Lütticher Bergwerke ihrerseits durch italienische Arbeiter infiziert worden waren.

Da nun gerade Gruben- und Ziegeleiarbeiter anscheinend einen starken Wandertrieb haben und ihre Arbeitsstelle häufig wechseln, so ist es sehr erklärlich, dafs an den verschiedensten Stellen in Deutschland und Österreich-Ungarn das Vorkommen des Anchylostomum beobachtet worden ist, wie von Seifert in den Ziegeleien bei Würzburg, von Völckers in Gruben bei Aachen, von v. Schopf in den Kohlengruben zu Reschitza und Anina im Banat, von Zappert bei den Bergleuten zu Brennberg bei Oedenburg, von mir selbst bei italienischen Ziegeleiarbeitern in der Nähe von Berlin.

Die gröfste Verbreitung haben aber diese Würmer in den warmen Ländern, und eine neuere Zusammenstellung über die geographische Verbreitung der Anchylostomen von Zinn und Jacoby ergiebt, dafs alle Weltteile in ihren warmen Zonen die Würmer beherbergen.

Modus der Infektion. Wie besonders die Untersuchungen von Leichtenstern gelehrt haben, geschieht die Infektion des Menschen vorzugsweise durch direkte Übertragung von freien und besonders von encystierten Larven, welche sich in feuchten Medien lange Zeit entwickelungsfähig halten. Ein Zwischenwirt ist für diese Schmarotzer nicht bekannt.

Nach Leichtenstern entwickeln sich die Larven aus den, mit den Fäces entleerten Eiern und Embryonen des Wurmes, und da die Arbeiter sowohl auf den Ziegelfeldern, wie in den Bergwerken und Tunnels vielfach die Gewohnheit haben, die Fäces in der Nähe ihrer Thätigkeit zu deponieren, so gelangen die Larven in den Schlamm der Ziegelfelder und Gruben, mit welchem die Hände der Arbeiter direkt in Berührung kommen, und es ist danach leicht verständlich, dafs die Larven durch die beschmutzten Hände in den Mund und Darm anderer Arbeiter gelangen und dieselben infizieren können.

Auf einen zweiten, wichtigen Modus der Infektion hat v. Schopf hingewiesen und denselben experimentell bestätigt, nämlich die Übertragung der encystierten Larven im aufgewirbelten, trockenen Staube, welcher durch Luftzug besonders in den Bergwerken den Arbeitern ins Gesicht, Bart und äufsere Respirationswege getrieben wird und somit durch Verschlucken zur Infektion führen kann.

Dagegen hat indes Loos ausgeführt, dafs die Larven bei völliger Austrocknung zu Grunde gehen, und ist daher der Ansicht, dafs die Infektion durch aufgewirbelten Staub auszuschliefsen ist und nur durch fliefsendes Wasser und feuchte Materialien vermittelt wird.

Die weitere Entwickelung der Larve erfolgt nach Leichtenstern derartig, dafs die Chitinhülle derselben im alkalischen Duodenalsaft aufgelöst wird und die Larve sich zum geschlechtsreifen Wurme aus-

bildet. Der **Wohnsitz** desselben ist vorzugsweise im **Jejunum** und **Duodenum**, seltener weiter abwärts im Darme, wo die Würmer sehr fest anhaften und die oberflächliche Schicht der Darmschleimhaut in die Mundkapsel einsaugen und durch die hakenförmigen Zähne festhalten. Durch Saugbewegungen wird das Blut der Darmschleimhaut entzogen, und die roten Blutkörperchen aus der Analöffnung ausgestofsen, so dafs anscheinend lediglich die Blutflüssigkeit zur Ernährung des Wurmes dient.

Von **Leichtenstern**, **Zinn** und **Jacoby** wird auf das häufige Vorkommen von **Charcot'schen** Kristallen im Stuhle dieser Kranken aufmerksam gemacht, sie fehlen nach **Zinn** nur, wenn spärliche Würmer vorhanden sind.

Die **Zahl** der im Darme vorhandenen Würmer kann sehr verschieden sein und unter Umständen **Hunderte** betragen. Die Weibchen prävalieren dabei meist beträchtlich an Zahl.

Krankheitssymptome. Die Anwesenheit einer kleinen Anzahl von Dochmien braucht bei sonst gesunden Menschen keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen, eine Thatsache, welche schon früher bekannt war, neuerdings aber von **Zinn** und **Jacoby** besonders hervorgehoben wird. Sobald die Würmer jedoch in gröfserer Menge im Darme hausen, stellen sich die Zeichen einer progredienten Anämie ein, welche **unter dem Bilde der progressiven, perniciösen Anämie** unaufhaltsam zum Exitus letalis führen kann. Die Farbe der äufseren Haut hat meist einen ins Graue spielenden Ton, im übrigen finden sich die in Kapitel XIII erwähnten Zeichen schwerer Anämie und Kachexie.

Im Blute treten dieselben Veränderungen auf, wie wir sie auf S. 208 kennen gelernt haben, doch wird von **Zappert** u. a. angegeben, dafs bei Anchylostomiasis der Hb-Gehalt besonders stark im Verhältnis zur Zahl der roten Blutkörperchen herabgesetzt sei, und von mehreren Autoren wird über Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut berichtet.

Diese schweren Krankheitserscheinungen hat man kurz als „**Anchylostomiasis**“ bezeichnet.

Die Entstehung der Anämie durch das Schmarotzertum der Anchylostomen ist schon auf Seite 227—229 ausführlich erörtert und als Paradigma für die Entstehung perniciöser Anämien durch chronische intestinale Blutungen angeführt worden.

Es sei hier deshalb nur in Kürze wiederholt, dafs es sich bei der schädigenden Rolle dieser Würmer wahrscheinlich nicht nur um die Wirkung der chronischen Blutverluste handelt, sondern dafs daneben

toxische Produkte wirksam sein dürften, welche vielleicht mit dem Wurme selbst gar nichts zu thun haben, sondern sich als „plasmotrope Stoffe“ aus dem Hämoglobin der entzogenen Blutmengen während der Passage durch den Darm bilden.

2. Anguillula stercoralis und intestinalis (Ord. Nematodes).

Ein häufig mit dem Anchylostomum gemeinsam im Darm hausender Wurm von 2,2 mm Länge wurde zuerst von dem französischen Militärarzt Normand bei den sog. Cochinchinadiarrhöen in den Stühlen von Soldaten gefunden, welche aus Cochinchina in die Heimat zurückkehrten. Diese Diarrhöen herrschen in Cochinchina endemisch und führen zu fortschreitender Anämie und Kachexie, manchmal sogar zum exitus letalis.

Von Davaine wurden diese Befunde bestätigt und durch Sektionen dahin erweitert, dafs die Anguillula im ganzen Verdauungstraktus von der Cardia bis zum Rektum vorhanden sein kann. Davaine war der Ansicht, dafs diese in grofsen Massen vorhandenen Würmer thatsächlich im stande sein könnten, die Diarrhöen mit konsekutiver Anämie und Kachexie hervorzurufen.

Weitere Untersuchungen über diese Würmer wurden von Bavay und Perroncito (3) veröffentlicht, welcher dieselben auch in den Dejektionen der Gotthardt-Tunnel-Arbeiter fand.

Über das gemeinsame Vorkommen von Anguillula und Anchylostomum bei einem aus Niederländisch-Indien zurückgekehrten Manne, welcher auf der Gerhardt'schen Klinik zur Behandlung kam, berichteten Ilberg und Seige und aus derselben Klinik wurden Anguillulla-Befunde von Zinn und Jacoby publiziert.

Neuerdings giebt Teissier an, bei einem Patienten in Guyana, welcher an Diarrhöe litt und zahlreiche Exemplare von Anguillula stercoralis im Stuhle aufwies, auch im Blute Embryonen dieses Wurmes gefunden zu haben, welche vom Darm aus in die Blutbahn gelangen und nach dem Abtreiben der Würmer wieder daraus verschwinden sollen.

Die ätiologische Rolle dieser Würmer bei der Entstehung von Diarrhöen ist später bestritten worden, doch neigen neuerdings Leichtenstern und Jacoby trotzdem der Ansicht zu, dafs dieser Schmarotzer nur in geringer Anzahl harmlos ist, in gröfseren Mengen dagegen erhebliche Störungen hervorrufen kann.

3. Bothriocephalus latus (Cestode),

Der längste unter den beim Menschen vorkommenden Bandwürmern, dessen Finnen durch Genufs von Fischen, besonders Hechten

und Quappen auf den Menschen übertragen werden, kommt demgemäfs vornehmlich an den Küsten des Meeres (Ostseeprovinzen) und der grofsen Binnenseeen vor.

Dafs der Bothriocephalus latus unter Umständen schwere anämische Zustände beim Menschen hervorrufen kann, ist heute als sichere Thatsache anzusehen. Die ersten Angaben über einen derartigen Einflufs des Wurmes auf die Blutbeschaffenheit verdanken wir Hoffmann (1885), Botkin, Reyher und Runeberg, welche in den russischen Ostseeprovinzen und in Schweden reichliche Gelegenheit hatten, diese Einwirkung des Parasiten auf den Organismus zu studieren.

Die thatsächlichen Beobachtungen, auf welche sich die genannten Autoren stützten, bestanden darin, dafs verhältnismäfsig zahlreiche Fälle schwerer, oft unter dem Bilde der progressiven, perniciösen Anämie verlaufender Blutarmut zur Beobachtung kamen, bei welchen Bothriocephalen angetroffen wurden, und dafs die Erscheinungen der schweren Anämie nach Abtreibung der Würmer wieder schwanden.

Auch die später veröffentlichten Beobachtungen von Schapiro, Holst, Fr. Müller, Dehio u. a. ergaben die auffällige Häufigkeit des Zusammentreffens von Bothriocephalus und perniciöser Anämie, sowie den therapeutischen Erfolg von eingeleiteten Abtreibungskuren in einer grofsen Reihe von Fällen, so dafs die deletäre Wirkung dieses Schmarotzers auf das Blut wohl aufser Frage steht. Etwaige Zweifel dürften schliefslich wohl endgültig beseitigt sein, seitdem durch O. Schaumann das grofse Material an Krankenbeobachtungen aus der medizinischen Klinik Runeberg's zu Helsingfors, welches 72 Krankengeschichten umfafst, in sorgfältigster Weise durchgearbeitet und veröffentlicht ist. Es geht aus diesen zahlreichen Beobachtungen der Kausalnexus zwischen Bothriocephalus und schwerer Anämie besonders auch dadurch evident hervor, dafs bei mehreren Fällen die Blutmischung eine gewisse Zeit vor der Anwendung des Wurmmittels beobachtet wurde, wobei sich eine progrediente Verschlechterung derselben konstatieren liefs, während nach der erfolgten Abtreibung des Parasiten eine prompte Wendung zum Besseren und zur Genesung eintrat.

Das Verhältnis der Bothriocephalus-Anämie zur sog. essentiellen (progressiven, perniciösen) Anämie wurde besonders gelegentlich des Vortrages von Runeberg auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1886 von verschiedenen Seiten diskutiert, und es ist ein Verdienst von Fr. Müller, Schaumann, Askanazy u. a., durch genaue Blutuntersuchungen erwiesen zu haben, dafs die Blutveränderungen bei diesen schweren Anämien sich ganz gleichartig gestalten, wie bei den sonstigen Formen perniciöser Anämie. Speziell wurden

die hochgradigen Degenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, die Polychromatophilie, die Megaloblasten und starke Poikilocytose hervorgehoben, die sich mit den oben beschriebenen Veränderungen des Blutes bei perniciöser Anämie durchaus decken. Wünschenswert wären Angaben über das Verhalten des Blutserum.

Die anämisierende Wirkung des Wurmes ist auf S. 226 ausführlich geschildert worden, und es sei daher nur kurz bemerkt, dafs es sich bei der Bothriocephalus-Anämie nach den neueren Untersuchungen von Schaumann und Rosenquist um eine intestinale Intoxikation durch die Stoffwechselprodukte des lebenden Wurmes und nicht, wie man früher annahm, durch Fäulnisprodukte der abgestorbenen Proglottiden handelt. Es wurde oben schon darauf hingewiesen, dafs diese Anämien ein wichtiges Vorbild für die Entstehung schwerer Anämien durch anderweitige intestinale Intoxikation bilden.

4. Ascaris lumbricoides.

Demme berichtet, in zwei Fällen schwerer, mit dem Tode endender Anämie bei Kindern ganze Nester von Ascariden im Darm gefunden zu haben, und dafs das eine dieser Kinder 1,65 Mill. rote Blutkörperchen und Blutungen an der Retina aufgewiesen habe.

Nach neueren Untersuchungen von Askanazy (2) ist es sehr wahrscheinlich, dafs auch die Ascariden eine anämisierende Rolle ausüben können, denn dieser Autor fand im Darmepithel der Würmer eisenhaltiges Pigment, welches er auf verdautes Hämoglobin zurückführt und glaubt, dafs die Ascariden imstande sind, die Darmwand anzubohren und dadurch blutentziehend zu wirken.

5. Trichocephalus dispar, der Peitschenwurm.

Selbst dieser, sonst meist als harmloser Insasse des Darmes angesehene Wurm entpuppt sich nach den neuesten interessanten Untersuchungen von Askanazy als ein echter Schmarotzer, der nur so lange in seiner Wirksamkeit unbeachtet bleiben darf, als er in vereinzelten Exemplaren im Darm auftritt. Askanazy (2) fand im Darme dieser Würmer ein eisenhaltiges Pigment, welches nicht aus den Nahrungsstoffen, sondern nur aus Hämoglobin stammen konnte und wurde hierdurch auf eine mikroskopische Untersuchung des Verhaltens dieses Wurmes zur Darmschleimhaut geführt, wobei sich ergab, dafs der Wurm keineswegs, wie man bisher annahm, der Darmschleimhaut aufliegt, sondern vielmehr mit einem Teile seines Leibes in die Schleimhaut eindringt, so dafs kein Zweifel sein kann, dafs er hier blutsaugend wirkt.

Da nun nicht selten bis über 100 Peitschenwürmer in einem Darme angetroffen werden, so erklärt sich, dafs sowohl nervöse Störungen, wie Diarrhöen und Anämie die Folgen dieser Wirksamkeit der Würmer in der Darmschleimhaut sein können.

Askanazy citiert derartige klinische Beobachtungen von Pascal, Barth, Gibson, Burchardt, Boas und Moosbrugger.

Litteratur.

Askanazy. 1. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27. 1895. S. 492. — 2. Der Peitschenwurm ein blutsaugender Parasit. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. 1896. S. 104.
Bavay. Compt. rend. de l'ac. d. scienc. 1876. p. 694.
Bilharz. Wien. med. Wochenschr. 1856. Nr. 4/5.
Botkin. Cit. bei Schaumann.
Bohland. Über die Eiweifszersetzung bei der Anchylostomiasis. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 46.
Ciniselli. Annali univers. di Med. 1878.
Däubler. Tropenhygiene. Berlin. 1900.
Davaine. Traité des entozoaires. 1877.
Dehio. Verhandl. d. XI. Kongr. f. inn. Med. S. 62.
Demme. 28. Bericht über die Thätigkeit des Jenner'schen Kinderspitals in Bern. 1890. S. 31.
Firket. Un cas d'anémie mortelle par anchylostomasie intestinale. Annal. de la Soc. men. de Liège. 1884.
Grassi. Arch. per le scienze med. 1879. Nr. 20.
Grassi e Parona. Annali univers. di med. 1878.
Grawitz, E. Beobachtungen über das Vorkommen von Anchylostomum duodenale bei Ziegelarbeitern in der Nähe von Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 39.
Griesinger. Klin. u. anatom. Beobachtungen über die Krankheiten von Ägypten. Arch. f. phys. Heilk. 1854. S. 554.
Heise. Die Krankheiten der Arbeiter in den Ziegelsteinfabriken. Casper's Vierteljahrsschrift VII. Bd. 1.
Hoffmann. Vorlesungen über allg. Therapie. 1886. S. 14.
v. Holst. Petersb. med. Wochenschr. 1886. Nr. 41/42.
Jacoby. Anguillula intestinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 38.
Ilberg. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 12.
Leichtenstern. Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 26—32 u. 1888. Nr. 42 u. 1898. S. 118.
Lewis. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 770.
Loos. Cit. bei Zinn u. Jacoby.
Lussana. Rivista clinica. 1889. Nr. 4.
Manson. Lancet. 1891. Januar.
Menche. Centralbl. f. klin. Med. 1881, Nr. 36. 1885, Nr. 28—30. 1886, Nr. 11—14.
Müller, Fr. Zur Ätiologie der pernic. Anämie. Charité-Annalen. 1889. S. 255.
Normand. Cit. bei Davaine.
Perroncito. 1. Annal. della R. Accad. d'agricolt. di Torino. 1881. — 2. Les ankylostomes en France et la maladie des mineurs. Compt. rend. de l'ac. d. scienc. 1882. Nr. 1. — 3. Sullo sviluppo della così detta anguillula stercoralis. Arch. p. le scienze med. Vol. V. 1881. Nr. 2.

Reyher. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1886. S. 31.
Rühle. Über essentielle Anämien. Deutsche med. Wochenschr. 1878. Nr. 46.
Runeberg. 1. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 304. — 2. Verhandlg. der Naturf.-Versamml. Berlin 1886.
Rütimeyer. Zur Pathol. d. Bilharziakrankheit. XI. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 144.
Sandwith. Observat. on four hundred cases of anchylostomiasis. Lancet. 1894. S. 1362.
Schaumann, O. Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Helsingfors 1894. Hier zusammenfassende Litteraturangabe.
v. Schopf. 1. Wien. med. Ztg. 1888. Nr. 46—48. — 2. Pester med. chir. Presse. 1889. Nr. 34.
Seifert. Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg. 1884.
Seige. Über einen Fall von Anchylostomiasis. Berlin 1892. Dissert.
Sonsino. Discovery of the life history of bilharzia haemat. Lancet. 1893. Sept.
Sonzino. L'imparziale. Maggio 1878.
Teissier. De la pénétration dans le sang de l'homme des embryons de l'anguillule stercorale etc. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1895. Nr. 3.
Wiltschur, A. Zur Pathogenese der progr. pern. Anämie. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. Nr. 30/31.
Völckers. Berl. klin. Wochenschr. 1885.
Wlajew. (Russ.) Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 347.
Wucherer. 1. Gaz. med. da Bahia. 1868 u. 1869. — 2. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872.
Zappert. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 24.
Zinn u. Jacoby. Ankylostomum duodenale. Leipzig. 1898.
Dieselben. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 36 und 1898. Nr. 43.
Zinn. Über Anguillula intestinalis. Centralbl. f. Bakter. Bd. 26. 1899. S. 696.

XXV. Kapitel.

Carcinom und andere maligne Neubildungen.

Über die Veränderungen, welche die Blutmischung bei Carcinose erfährt, herrscht im allgemeinen eine gute Übereinstimmung unter den Angaben der einzelnen Autoren, die sich im ganzen kurz dahin zusammenfassen lassen, dafs die fortschreitende Krebskrankheit eine zumeist deutlich mit dem Allgemeinbefinden parallel verlaufende Verschlechterung der Blutzusammensetzung mit sich bringt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen wird übereinstimmend bei unkomplizierten Fällen von allen Autoren erheblich vermindert angegeben; so von Malassez, Sörensen, Laache, Fr. Müller, G. Schneider, Daland und Sadler, Mouisset, Osterspey. Alle Untersucher fanden bei frischen Fällen zumeist geringe, manchmal noch in der Norm sich haltende Werte, während bei vorgeschrittener Krebskachexie bedeutende Herabsetzungen der Zahl, bis zu 1 Million gelegentlich, beobachtet wurden. Laache macht darauf aufmerksam, dafs augenscheinlich erhebliche individuelle Verschiedenheiten bei der Einwirkung des carcinomatösen Prozesses auf die Blutbeschaffenheit walten können, insofern als — wie er ausführt — ein Carcinoma uteri mit sanguinolentem Ausflufs bei der einen Patientin nach $^1/_2$jährigem Bestehen gar keine Einwirkung auf das Blut zeigte, während eine andere jüngere Frau eine bedeutende Herabsetzung sowohl der Zahl der roten Blutkörperchen wie des Hämoglobingehaltes darbot.

Auf Seite 154 ist des Näheren ausgeführt worden, wie verschiedenartig die deletären Stoffe des Carcinoms bei den verschiedenen Formen des Krebses und bei den verschiedenen Menschen wirken.

Den Hämoglobingehalt fand Laker bei Carcinom des Magens und Uterus auf 40—30 $^0/_0$ herabgesetzt; Haeberlein bei Magenkrebs sogar bis zu 17—9 $^0/_0$ des Normalen vermindert. Ähnliche Verhält-

nisse ermittelten Leichtenstern, Eichhorst und Laache. Engelsen fand, dafs die Hämoglobinmenge durchschnittlich doppelt so stark abgenommen hatte als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Die Trockenrückstände des Blutes sowie den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen fanden Stintzing und Gumprecht erheblich herabgesetzt.

v. Jaksch fand, unter Ermittelung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl, geringe Werte für den Eiweifsgehalt bei sekundären Anämien nach Magencarcinom, die bis 8,46 g heruntergingen. und eine erhebliche Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes von 90,01 g auf 100 g Blut.

Das spezifische Gewicht des Blutes fanden Devoto, Schmaltz, Peiper, Scholkoff bei Carcinom herabgesetzt.

Eingehende Untersuchungen, die ich mit Strauer zusammen ausgeführt habe, ergaben, dafs mit zunehmender Kachexie die Zahl der roten Blutkörperchen, die Trockenrückstände des Blutes (im Vakuum über Schwefelsäure bestimmt) und das spezifische Gewicht desselben abnahmen. Ferner haben wir in jedem Falle das Serum isoliert absetzen lassen und eine beträchtliche Verminderung der Trockenrückstände konstatiert. Das Serum erwies sich somit wesentlich wasserreicher als in der Norm, im Gegensatz zu den Befunden von Hammerschlag, welcher bei vielen schweren Krebskachexien normales spezifisches Gewicht des Serum konstatierte.

Ein Beispiel bietet eine Frau mit Carcinoma oesophagi, mäfsiger Striktur der Speiseröhre und relativ guter Nahrungsaufnahme.

Das Venenblut zeigte:

3,0 Mill. rote Blutkörperchen,
18,5 % Trockenrückstände des Blutes,
8,96 % Trockenrückstände des Serum,
1046,1 spez. Gewicht.

Dieselbe Frau, nach vier Wochen wiederum untersucht, nachdem sie zwei Kilo an Körpergewicht eingebüfst, zeigte:

2,5 Mill. rote Blutkörperchen,
17,98 % Trockenrückstände des Blutes,
7,45 % Trockenrückstände des Serum,
1040 spez. Gewicht.

Alle diese Werte können besonders sub finem vitae erheblich in die Höhe gehen, d. h. das Blut stark konzentriert werden, wenn durch den Sitz des Carcinoms, besonders an der Kardia und im Ösophagus die Flüssigkeitsaufnahme bedeutend erschwert ist. Es tritt dann, worauf Leichtenstern und v. Noorden aufmerksam gemacht haben,

eine Eindickung des Blutes ein, die lediglich eine Folge der Wasserverarmung der Gewebe ist und mit der Kachexie an sich nichts zu thun hat. In solchen Fällen hat man wohl in unzweifelhafter Weise einen Zustand von Oligaemia vera vor sich, da die Gesamtmasse des anämischen und hydrämischen Blutes durch den Wasserverlust in einer sehr leicht verständlichen Weise in seinem Volumen eingeengt ist. Nach der älteren Nomenklatur würde man eine solche Oligämie, da keine Hydrämie besteht, vielmehr die Zusammensetzung des einzelnen Blutströpfchens eher eine Wasserverarmung zeigt, als Oligaemia sicca bezeichnen.

Morphologisch zeigen die roten Blutkörperchen bei der Krebskachexie zumeist bedeutende Veränderungen, im Gegensatz z. B. zur Kachexie der Tuberkulösen, bei welchen diese Veränderungen in der Regel nicht auftreten. Man findet in den vorgeschrittenen Graden der sekundären Anämie bei Krebskranken Mikrocyten, Makrocyten und Poikilocyten; auch kernhaltige rote Blutkörperchen kommen bei den weitest vorgeschrittenen Fällen zur Beobachtung. In einem Falle tödlich verlaufender Carcinose des Magens fand ich bei einer Zahl von 500 000 roten Blutkörperchen auch Megaloblasten, deren Bedeutung wir oben bei der Besprechung der perniciösen Anämien erwähnt haben.

Körnige Degenerationen treten bei vorgeschrittener Carcinose oft in grofser Menge auf.

Leukocyten. Die farblosen Blutkörperchen sind in vielen Fällen von Carcinose und Sarkomatose vermehrt, eine Thatsache, die seit Virchow's Untersuchungen bekannt ist und seitdem von allen Autoren, die sich mit diesen Ermittelungen beschäftigt haben, bestätigt ist, wobei im allgemeinen zu bemerken ist, dafs die ermittelten Zahlenwerte durchschnittlich nicht sehr hoch sind, mithin für gewöhnlich nur Leukocytosen leichteren Grades vorzukommen pflegen. Nur bei Carcinoma ösophagi mit Stenose konnten Escherich und Pée fast niemals Leukocytose nachweisen, ein Ergebnis, das von Rieder bestätigt wird. Wertvolle Angaben über Leukocytenbefunde rühren aufserdem von Eisenlohr, Sörensen, Potain, Schaper, Reinert, Muir, Alexander, Osterspey, Straufs und Rohnstein her.

Virchow führte bekanntlich die leukocytotischen Zustände bei Carcinose auf Drüsenreizung zurück und lehrte, dafs die Leukocytose aufhöre, sobald die Drüse abgestorben oder zerstört sei. Demgegenüber nehmen andere, wie Escherich und Rieder an, dafs in derartigen Fällen die Leukocytose durch eine abnorme Verstärkung und Beschleunigung des Lymphstroms hervorgerufen werde, welche nach Cohnheim und Lichtheim bei Verdünnung des Blutes zu stande kommt. Im

übrigen kann hier auf das in dem Kapitel „Leukocytose" Gesagte hingewiesen werden.

Interessant ist die Beobachtung von Reinbach, welcher in einem Falle von Sarkom am Halse mit Erweichung und ulceröser Endokarditis eine Zunahme der eosinophilen Zellen bis zu 50 % der gesamten Leukocyten, und ferner das Auftreten von Myelocyten konstatierte, ohne dafs es sich um Leukämie handelte. Reinbach konstatierte ferner bei Sarkomen häufig eine Verminderung der Lymphocyten, im Gegensatz zu Carcinom, bei welchem keine Änderung in der Zahl derselben zu finden war, und glaubt, dafs sich diese Verhältnisse gelegentlich differentialdiagnostisch verwerten lassen.

Demgegenüber betonen jedoch Straufs und Rohnstein neuerdings, dafs gerade bei Carcinose die Zahlen der Lymphocyten spärlich sein sollen, und dafs bei Leukocytosen infolge von Carcinom vorzugsweise die polynukleären Formen vermehrt sind. Beide Autoren gehen so weit, hieraus eine differentialdiagnostische Unterscheidung gegenüber perniciösen Anämien durch intestinale Infektion zu folgern, da bei letzteren die Lymphocyten relativ vermehrt seien.

Auf Grund eigener Untersuchungen, die im Laufe der Jahre an einer sehr grofsen Zahl von Krebskranken ausgeführt sind, bin ich zu der Anschauung gekommen, dafs das Verhalten der Leukocyten bei Carcinom kein einheitliches ist. In manchen Fällen von Carcinoma laryngis, pulmonis, uteri können sich die Leukocyten völlig normal verhalten, bei zunehmender Kachexie und besonders bei Metastasenbildung in den regionären Lymphdrüsen treten oft beträchtliche Vermehrungen der Gesamtzahl auf und nicht selten kann man bei diesen Formen die einkernigen Leukocyten kleiner und grofser Form relativ vermehrt finden, so dafs ich mich der Ansicht von Straufs und Rohnstein nicht anschliefsen kann.

Über die Verwertung von Befunden einer Leukocytose bei manchen Magenerkrankungen zur Sicherung der Diagnose ist bereits ausführlich auf S. 452 berichtet. Es sei hier nur kurz rekapituliert, dafs neuerdings besonders das Fehlen der Verdauungsleukocytose für das Bestehen eines Magencarcinoms sprechen soll.

Der Alkalescenz des Blutes Krebskranker ist von verschiedenen Seiten besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden, als deren Ergebnis übereinstimmend Herabsetzung der Alkalescenz bei vorgeschrittenen Fällen in erheblichen Graden konstatiert worden ist. v. Jaksch ermittelte, dafs bei drei Krebskranken 100 ccm Blut 80—32 mgr Na OH entsprachen, während er als Mittelwert 280—260 mgr annimmt. Ebenso fanden Peiper und Rumpf eine Herabsetzung der Alkalescenz.

Klemperer ermittelte im venösen Blute von Krebskranken stark herabgesetzte Werte für CO_2, welche eine Abnahme des für CO_2 verfügbaren Alkalis bezw. eine Zunahme fixer Säuren, welche das Alkali beanspruchen, bedeuten. Diese Angaben wurden von v. Limbeck bestätigt, welcher die Ursache dieser Erscheinung in einem abnorm starken Zufluſs saurer Produkte aus dem Neoplasma vermutet. v. Noorden nimmt an, daſs hier sicher anorganische Säuren (H_2SO_4, H_3PO_4) in Betracht kommen, die beim gesteigerten Körpereiweiſszerfall frei werden, auſserdem auch Acetessigsäure und Oxybuttersäure.

Gegenüber den Angaben von Freund und Trinkler, daſs im Blute von Krebskranken verhältnismäſsig höherer Zuckergehalt (bis 0,33 °/₀) gefunden werde, führt Matrai aus, daſs dieser Befund weder konstant noch für Carcinose bezeichnend sei.

Experimentelle Untersuchungen über die Krebs-Anämie.

Überblickt man die groſse Summe der einzelnen Beobachtungen, welche, wie schon erwähnt, bei diesem Kapitel eine gute Übereinstimmung unter einander geben, so ergiebt sich, daſs bei einer unkomplizierten Krebskachexie regelmäſsig und stark ausgesprochen eine Verdünnung des Blutes zu konstatieren ist, welche sich in einer Verwässerung des Serum und des Gesamtblutes, in einer Degeneration der roten Blutkörperchen mit Abnahme des gesamten Eiweiſsgehaltes und speziell des Hämoglobins äuſsert. Auf Grund zahlreicher Stoffwechseluntersuchungen, welche an Krebskranken vorgenommen sind, und zwar in erster Linie infolge der von Fr. Müller (2) veröffentlichten, nimmt man an, daſs in den Säften der Krebskranken toxische Stoffe kreisen, welche einen Zerfall des Protoplasma und somit auch eine Verarmung des Blutes an festen Bestandteilen bewirken, während gleichzeitig durch diesen gesteigerten Protoplasmazerfall die Alkalescenz, wie soeben erwähnt, herabgesetzt wird.

Auſser diesem Moment des Protoplasma zerstörenden Einflusses auf die Konzentration des Blutes glaube ich aber nach gewissen Versuchen noch eine andere Ursache der Verdünnung des Blutes Carcinomatöser annehmen zu sollen, welche in einem gewissen Gegensatz zu den im Kapitel der Tuberkulose mitgeteilten stehen und folgendes ergeben haben:

Es wurden krebsige Wucherungen, und zwar vorwiegend frisch exstirpierte Uterus-Carcinome, unmittelbar nach der Operation unter sorgfältiger Vermeidung normalen Gewebes ausgeschnitten, zerkleinert, mit Alkohol behandelt, getrocknet, gepulvert und durch Kochen im Wasserbade extrahiert. Das filtrierte, klare gelbliche Extrakt

wurde verschiedenen Kaninchen intravenös injiziert, und gab eine Einwirkung auf die Blutmischung, welche das folgende mittelwertige Beispiel erläutert.

Sehr kräftiges Kaninchen, 2,5 kg schwer, zeigt:

	Spez. Gewicht	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
um 1 Uhr — Min.	1056,0	19,67	8,29
„ 1 „ 10 „	1056,4	—	—
„ 1 „ 22 „	erhält es intravenös 1 ccm Carcinom-Extrakt		
„ 1 „ 25 „	1055,5	18,60	6,83
„ 1 „ 30 „	1054,8	—	—
„ 1 „ 40 „	1055,5	19,03	8,45
„ 1 „ 53 „	nochmalige Injektion von 1 ccm Extrakt		
„ 1 „ 58 „	1054,0	18,52	7,21
„ 2 „ 05 „	1054,0	—	—

Dieser Versuch zeigt mit seinen Zahlen, dafs das Extrakt aus krebsigen Wucherungen in der Blutbahn eine ähnliche lymphtreibende Wirkung äufsert, wie z. B. Salz und Zucker, nämlich eine Flüssigkeit anziehende und Blut verdünnende, mithin eine Wirkung, welche derjenigen entgegengesetzt ist, welche wir oben für das Extrakt aus tuberkulösen Massen beschrieben haben. Dafs eine Auflösung der roten Blutkörperchen bei diesen Injektionen keine Rolle spielte, war daran zu ersehen, dafs sich in dem klar abgesetzten Serum des Blutes nach Einführung des Extraktes Hämoglobin, auch in kleinsten Spuren, spektroskopisch nicht nachweisen liefs. Auch die starke Erniedrigung der Trockenrückstände des Serum nach der Injektion spricht gegen den Übertritt von gelöstem Hämoglobin in dasselbe und gleichzeitig beweist dieselbe, dafs eine Flüssigkeit von geringerem Trockengehalt als Serum in das Blut übergetreten ist und die Verdünnung bewirkt hat.

Ich halte auf Grund dieser Versuche dafür, dafs bei Krebskranken aufser dem Protoplasma zerstörenden Einflusse des Krebsgiftes Lymphstörungen vom Blute her hervorgerufen werden, welche zu einer Anziehung von Flüssigkeit in dasselbe und somit zur Verdünnung führen, resp. mit beitragen. Wenn Stintzing und Gumprecht meinen, dafs diese Versuche mit Krebsextrakt doch nur eine vorübergehende Verdünnung des Blutes hervorgerufen haben, so mufs ich dem entgegnen, dafs das Krebsextrakt beim Versuchstier naturgemäfs in kürzerer oder längerer Zeit definitiv aus dem Körper ausgeschieden wird, während im Gegensatz dazu bei der stetigen Entwickelung einer carcinomatösen Wucherung in irgend einem Organe die Giftabsonderung und demgemäfs auch die Giftwirkung eine konstante und zumeist sich steigernde sein mufs. Haben wir also

im Tierexperiment naturgemäfs nur ein vorübergehendes Phänomen vor uns, so bringt die chronische Krebskachexie des Menschen einen analogen Dauerzustand hervor, womit auch die Beobachtung übereinstimmt, dafs nach Exstirpation zum Beispiel eines Magenkrebses die Blutbeschaffenheit sich häufig in rapider Weise mit dem Allgemeinbefinden bessert.

Es ist schliefslich hierbei noch auf die eigentümliche Erscheinung hinzuweisen, dafs Sektionen von manchen Kranken, welche das vollständige Bild der schwersten (perniciösen) primären Anämie darboten, neben sekundären Organveränderungen nur die Anwesenheit eines häufig verhältnismäfsig kleinen Carcinoms in diesem oder jenem Organe, besonders im Magen, ergaben. Wenn man bei diesen Befunden an chronische, lang dauernde, wenn auch vielleicht nur geringfügige Hämorrhagien aus der Tumoroberfläche als veranlassende Momente für die Anämie denken kann, wie dies z. B. v. Noorden (1) und Israel gelegentlich eines Falles thun, so liegt auf der andern Seite doch der Gedanke nahe, dafs von einem lang bestehenden Carcinom eine chronische Intoxikation mit progredienter Verschlechterung der Blutmischung ausgehen kann, und dafs somit diese Fälle schwerster Anämie in ähnlicher Weise auf Resorption toxischer Substanzen beruhen, wie man es heute für die meisten Fälle perniciöser Anämie annimmt.

Litteratur.

Alexander. De la leucocytose dans les cancères. Paris 1887.

Daland u. Sadler. Über das Vorkommen der r. u. w. Blutk. im Blute des gesunden u. kranken Menschen. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 20.

Dehio. Blutunters. bei der durch Phthisis pulmonum, Carcinom etc. bedingten Anämie. St. Petersb. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.

Devoto. Über die Dichte des Blutes etc. Prag. Zeitschr. Bd. XI. S. 176.

Eichhorst. Spez. Pathol. u. Therapie. Bd. II.

Einhorn. Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weifsen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1884.

Eisenlohr. Blut u. Knochenmark bei progr. pern. Anämie u. bei Magenkarcinom. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. 20.

Engelsen. Afhandl. for Doctorgraden in Medicin. Kopenhagen.

Escherich. Hydrämische Leukocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 145.

Freund. Zur Diagnose des Carcinoms. Wien. med. Blätter. 1885. Nr. 9 u. 36. — Kongr. f. inn. Med. 1889. Bd. VIII.

Grawitz, E. Über die Anämien bei Lungentuberkulose und Carcinose. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 51.

Haeberlein. Über den Hämoglobingehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 22.

Halla. Über den Hämoglobingehalt des Blutes etc. Prag. Zeitschr. f. Heilk. Bd. IV. 1883. S. 198.

Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. XXI.

v. Jaksch. 1. Über die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. XIII. — 2. Ein Beitrag zur Chemie des Blutes. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893.

Klemperer. CO_2-Gehalt des Blutes bei Krebskranken. Charité-Annalen. Bd. XV. 1890.

Laache. Die Anämie. 1883.

Laker. Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blute mittels des v. Fleischl'-schen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18—20.

Leichtenstern. Untersuchungen über den Hämoglobingehalt d. Blutes in gesunden u. kranken Zuständen. 1878. Leipzig.

v. Limbeck. Grundrifs einer klin. Pathol. des Blutes. 1892.

Malassez. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les cancéreux. Progrès méd. Paris. 1884. Nr. 28.

Matrai. Chem. Unters. des Blutes bei Krebskranken. Pest. med. chir. Pr. 1885. Nr. 36.

Muir. The physiol. and pathol. of the blood. Journ. of anat. and phys. XXV. 1891.

Mouisset. Étude sur le carcinome de l'estomac. Rév. de méd. 1891.

Müller, Fr. (1) Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1888. S. 378. — (2) Stoffwechsel-untersuch. bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. 1889.

Neubert. Stoffwechselunters. bei Krebskranken. Diss. Dorpat 1889.

v. Noorden. 1. Unters. über schwere Anämien. Charité-Annalen. Bd. XVI. 1891. S. 217. — 2. Lehrbuch der Pathol. d. Stoffwechsels. S. 461.

Oppenheimer. Über die prakt. Bedeutung der Blutunters. etc. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.

Osterspey. Die Blutunters. und deren Bedeutung bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin 1892.

Pée. Untersuchungen über Leukocytose. Diss. Berlin 1890.

Peiper. 1. Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Virch. Arch. Bd. 116. 1889. S. 337. — 2. Das spez. Gewicht des menschl. Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 217.

Potain. Un cas de leucocythémie. Gaz. de hôp. 1888. Nr. 57.

Reinbach. Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Langenbeck's Arch. 1893. Bd. 46.

Reinert. Zählung der roten Blutkörperchen. 1891.

Rieder. Leukocytose. 1892.

Rumpf. Alkalimetrische Unters. des Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 441.

Schaper. Blutuntersuchungen etc. Diss. Göttingen 1891.

Schmaltz. Die Unters. des spez. Gewichts des menschl. Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 145.

Schneider, Gottlieb. Die morpholog. Verhältnisse des Blutes bei Herzkrankheiten und bei Carcinom. Diss. Berlin 1888.

Scholkoff, Sophie. Zur Kenntnis des spez. Gew. d. Blutes etc. Diss. Bern 1892.

Sörensen. Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer under forskjellige physiologiske og pathologiske Tilstande. Kjøbenhavn 1876.

Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1894. Bd. 53. S. 265.

Strauer, O. Systematische Blutunters. bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Diss. Greifswald 1893.

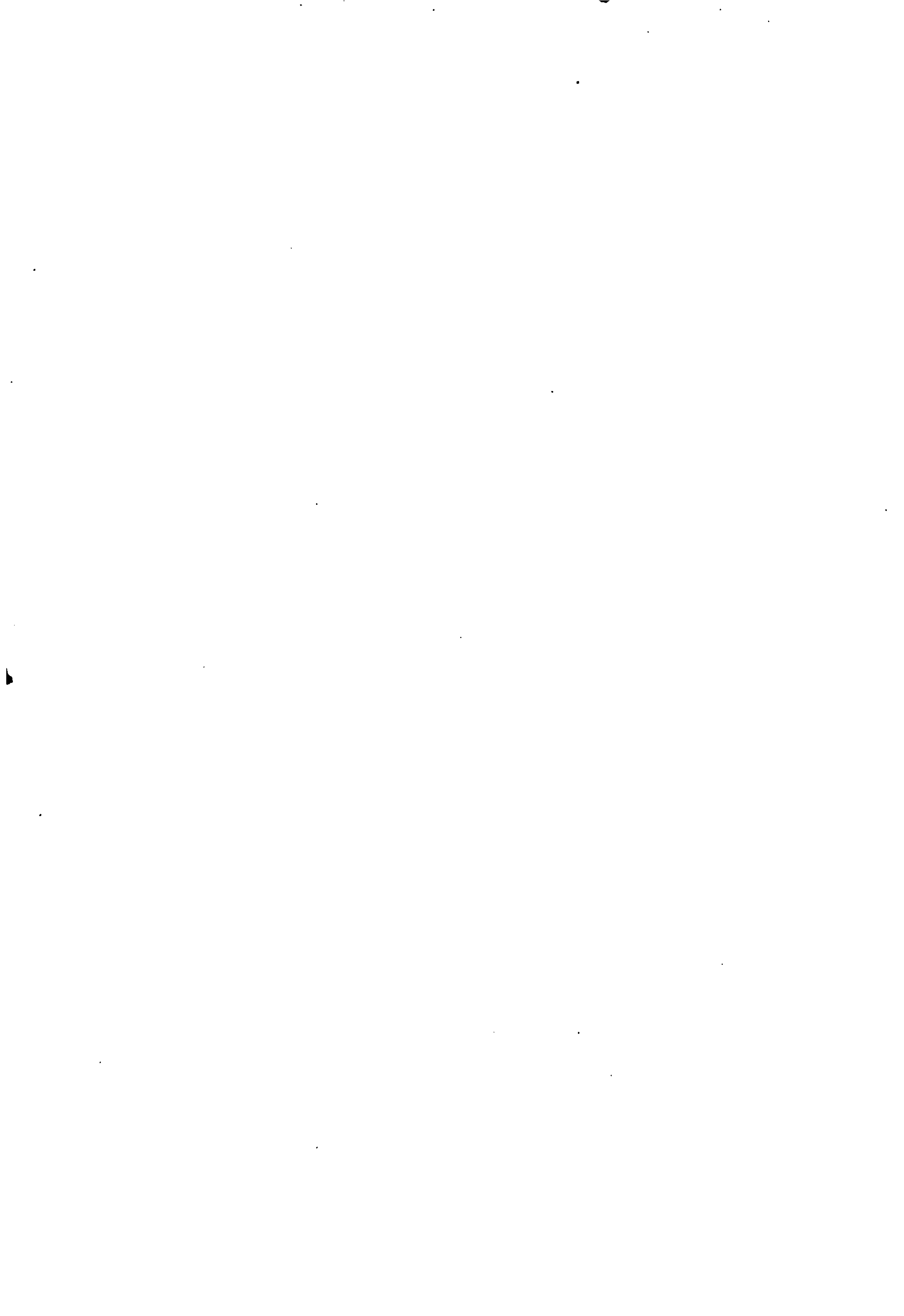
Straufs u. Rohnstein. Anämien. Berlin. 1901.

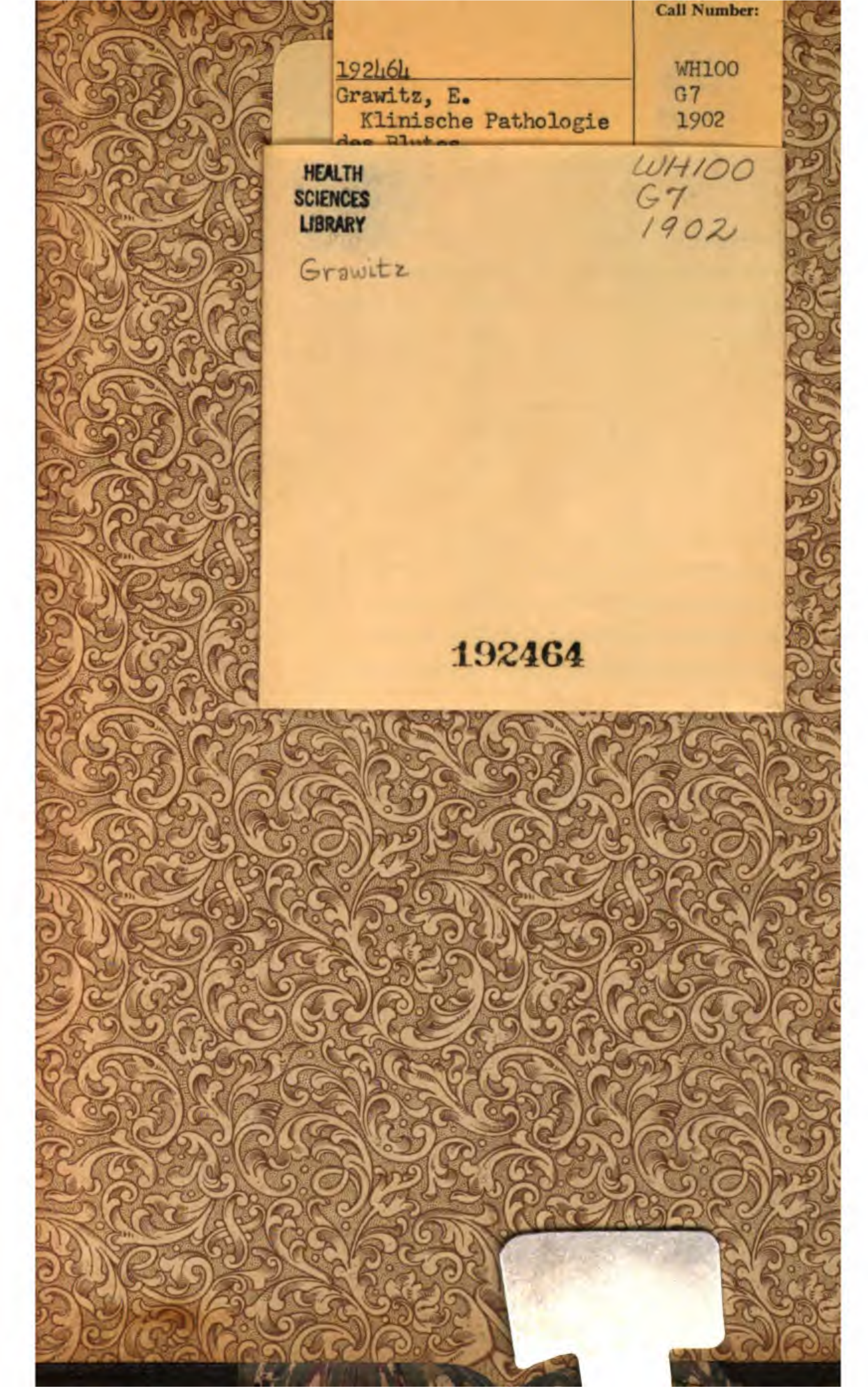
Trinkler. Über die diagnost. Verwertung des Gehaltes an Zucker im Blute. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1890. S. 498.

Virchow. Cellular-Pathologie. 1872.

Sachregister.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.




Call Number:
192464
Grawitz, E.
Klinische Pathologie
WH100
G7
1902
HEALTH
SCIENCES
LIBRARY
Grawitz
WH100
G7
1902
192464

